

Seguridad y eficacia de los estents recubiertos de anticuerpos en el tratamiento de la estenosis coronaria en pacientes con lesiones *de novo*

Safety and efficacy of antibody-coated stent for the treatment of *de novo* coronary artery disease

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Seguridad y eficacia de los estents recubiertos de anticuerpos en el tratamiento de la estenosis coronaria en pacientes con lesiones *de novo*

Safety and efficacy of antibody-coated stent for the treatment of *de novo* coronary artery disease

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Seguridad y eficacia de los estents recubiertos de anticuerpos en el tratamiento de la estenosis coronaria en pacientes con lesiones *de novo* –Janet Puñal Riobóo y Yolanda Triñanes Pego. — Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

1 archivo pdf ; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-16-087-0

Depósito Legal: C 1842-2016

1. Stents. 2. Estenosis coronaria. 3. Células endoteliales I. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección: Rosendo Bugarín González.

Autoría: Janet Puñal Riobóo y Yolanda Triñanes Pego.

Documentalista: Teresa Mejuto Martí.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico (avalia-t), unidad dependiente de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe:

Puñal Riobóo J., Triñanes Pego Y. Seguridad y eficacia de los estents recubiertos de anticuerpos en el tratamiento de la estenosis coronaria en pacientes con lesiones *de novo*. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, avalia-t. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. 2016.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico agradece a la **Dra. Ana María Serrador Frutos**, FEA de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y al **Dr. Sergio Raposeiras Roubín**, FEA del Servicio de Cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: septiembre 2016.

Edita: Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la gestión del Conocimiento en Salud (ACIS).

Unidade de Asesoramiento Científico-Técnico, avalia-t.

Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO: 680-16-087-0

Depósito Legal: C 1842-2016

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica

Seguridad y eficacia de los estents recubiertos de anticuerpos en el tratamiento de la estenosis coronaria en pacientes con lesiones *de novo*

Safety and efficacy of antibody-coated stent for the treatment of *de novo* coronary artery disease

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas	9
Lista de tablas	11
Lista de figuras	11
Resumen	13
Summary	17
Justificación	21
1. Introducción	23
1.1. Descripción de la enfermedad	23
1.2. Descripción y características técnicas de los estents EPCC	30
2. Objetivos	35
2.1. Objetivos generales	35
2.2. Objetivos específicos	35
3. Métodos	37
3.1. Estrategia de la revisión	37
3.2. Búsqueda bibliográfica	37
3.3. Criterios de selección de los estudios	38
3.4. Identificación de variables de resultado	39
3.5. Valoración de la calidad de la evidencia	42
3.6. Síntesis de la evidencia	43
4. Resultados	45
4.1. Descripción de la evidencia disponible	45
4.2. Resultados clínicos	49
4.3. Estudios en marcha	61
4.4. Consideraciones de implementación	62

6. Discusión	65
6.1. Discusión de la metodología	65
6.2. Discusión de resultados de seguridad	68
6.3. Discusión de los resultados de efectividad	69
6.4. Discusión de aspectos económicos y organizativos	71
6.5. Limitaciones de la revisión sistemática	71
7. Conclusiones	73
8. Bibliografía	75
Anexos	83
Anexo I	83
Anexo II	85
Anexo II.I	85
Anexo II.II	88
Anexo III	91
Anexo IV	92
Anexo V	94
Anexo VI	111
Anexo VII	117
Anexo VIII	119
Anexo IX	121
Anexo X	125

Lista de abreviaturas

ACC: American Collegue of Cardiology

AHA: American Heart Association

APVP: años potenciales de vida perdidos

ARC: Academic Research Consortium

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

BLF: balón liberador de fármaco-DES

BMS: bare-metal stent (estent metálico)

BVS: Bioabsorbable Vascular Scaffold (estent biorreabsorbible)

CABG: *coronary artery bypass graft* (cirugía de bypass coronario)

CI: cardiopatía isquémica

CRD: Centre for Reviews and Dissemination Databases

DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness

DE: desviación estándar

DES: drug-eluting stent (estent liberador de fármaco)

ECG: electrocardiograma

EPCC: Endothelial Progenitor Cell-Capture (captura de células progenitoras endoteliales)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FFR: fractional flow reserve (reserva fraccional de flujo)

GRADE: Grading of Recomendations, Assessment, Development and Evaluation

HDL: *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad)

HR: *hazard ratio*

HTA: Health Technology Assessment

IAM: infarto agudo de miocardio

ICP: intervención coronaria percutánea

IHE: Institute of Health Economics

IME: Institute of Health Economic

IQWIG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care

LDL: *low density lipoprotein* (lipoproteína de baja densidad)

MACE: *Major Adverse Cardiac Events*

NHS EED: National Health Service Economic Evaluation Database

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: tomografía por emisión de positrones

RM: resonancia magnética

SCA: síndrome coronario agudo

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación ST

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación ST

SEC: Sociedad Europea de Cardiología

TCMD: tomografía computarizada con multidetector

TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

TMO: tratamiento médico óptimo

Lista de tablas

Tabla 1:	Criterio de selección de estudios	3 9
Tabla 2:	Definiciones de las variables de resultado	4 0
Tabla 3:	Jerarquía de las variables.	4 1
Tabla 4:	Puntuación otorgada por los evaluadores	4 2
Tabla 5:	Mortalidad por todas las causas GENOUS™.	5 2
Tabla 6:	Mortalidad cardíaca GENOUS™	5 2
Tabla 7:	Infarto agudo de miocardio (IAM) GENOUS™	5 5
Tabla 8:	Trombosis del estent definitiva GENOUS™	5 6
Tabla 9:	Reestenosis intraestent GENOUS™	5 8
Tabla 10:	Tasa de revascularización GENOUS™.	5 9
Tabla 11:	Tasa de uso de antigregación plaquetaria GENOUS™.	5 9
Tabla 12:	ECAs en marcha sobre estents EPCC.	6 1

Lista de figuras

Figura 1.	Manejo terapéutico de la cardiopatía isquémica.	2 7
Figura 2.	Diagrama de selección de estudios	4 5
Figura 3.	Resumen de riesgo de sesgos de los ECAs.	4 7
Figura 4.	Gráfico de riesgo de sesgos de los ECAs	4 8
Figura 5.	Distribución de las puntuaciones otorgadas a las series de casos	4 8
Figura 6.	Mortalidad cardíaca a 6 meses GENOUS™ vs. BMS.	5 1
Figura 7.	Mortalidad por todas las causas a 1 año GENOUS™ vs. DES.	5 1
Figura 8.	Mortalidad cardíaca a 1 año GENOUS™ vs. DES	5 2
Figura 9.	IAM periprocedimiento GENOUS™ vs. BMS	5 4
Figura 10.	IAM 6 meses GENOUS™ vs. BMS	5 4
Figura 11.	IAM 1 año GENOUS™ vs. DES	5 5
Figura 12.	Trombosis 1 año GENOUS™ vs. DES	5 6
Figura 13.	Reestenosis binaria 6 meses GENOUS™ vs. BMS	5 7
Figura 14.	Tasa de revascularización lesión diana 1 año GENOUS™ vs. DES.	5 8

Resumen

Introducción: En Europa la cardiopatía isquémica (CI) produce 1,8 millones de muertes cada año y es la principal causa de fallecimiento en menores de 65 años. Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2012 la CI fue la principal causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y años potenciales de vida perdidos (APVP). Actualmente el principal tratamiento de las lesiones coronarias *de novo* es la intervención coronaria percutánea (ICP) mediante estents metálicos o liberadores de fármacos. En los últimos años también se ha desarrollado un nuevo concepto de estent que pretenden reducir la tasa de trombosis registrada en los estent liberadores de fármacos, como el estent capturador de células progenitoras endoteliales (*Endothelial Progenitor Cell-Capture Stent* o EPCC), el GENOUS™ *bio-engineered endothelial progenitor cell (EPC)-capturing stent* y el COMBO™ *Dual Therapy Stent*. El mecanismo de acción de estos estent se caracteriza porque aplican una tecnología basada en la captura de EPCC procedentes de la médula espinal, que se encuentran en la circulación periférica, por parte de los anticuerpos anti-CD34+ que están unidos a la superficie del estent, lo que acelera la reendotelización de esta.

Objetivo: El objetivo general del presente informe es valorar la utilidad clínica de los estent EPCC en el tratamiento de la estenosis coronaria en lesiones *de novo* en comparación con la práctica clínica habitual, tanto en términos de seguridad (eventos adversos derivados de la utilización de la técnica), eficacia/efectividad (tasa de mortalidad, IAM, reestenosis y trombosis tras su implantación) e impacto económico y organizativo que podría suponer la implementación de la tecnología en el SNS.

Método: Se realizó una revisión sistemática de la literatura en diferentes fuentes como: bases de datos de literatura médica como Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases que incluye HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), Cochrane Library Plus, Medline (PubMed), Embase (OVID), Web of Science (Web of Knowledge) y Scopus, así como bases de datos de proyectos de investigación en marcha como el ClinicalTrials.gov, de evaluación económica como el NHS EED (Economic Evaluation Database) y la página web del Institute of Health Economic (IHE). La estrategia fue ejecutada en abril del 2016 y se realizaron actualizaciones mensuales hasta la fecha de edición del documento. Los artículos fueron seleccionados por dos investigadores de forma independiente en base a unos criterios de inclusión/exclusión establecidos

previamente. La síntesis y valoración de la calidad metodológica de los estudios se realizó con el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se realizó un metanálisis cuando fue posible, utilizando el programa *Review Manager* versión 5.3 para obtener una estimación agrupada de las variables de interés. En las series de casos se obtuvieron medias y desviaciones estándar ponderadas por el tamaño muestral mediante el programa SPSS (versión 19).

Resultados: Atendiendo a los criterios de selección de estudios, fueron incluidos 18 estudios primarios que evaluaron aspectos de seguridad y eficacia/efectividad de la tecnología a estudio. En cuanto al diseño, 6 fueron ECA (2 ensayos multicéntricos) y 12 series de casos (1 registro multicéntrico, e-HEALING Registry). De los ensayos seleccionados, uno de ellos evaluó la seguridad y efectividad del estent EPCC COMBO™ frente al estent liberador de paclitaxel TAXUS Liberté, mientras que los 5 restantes compararon el estent EPCC GENOUS™ frente a diferentes generaciones de estent metálico (BMS) (Either Driver o Coroflex Blue) o liberador de fármaco (DES)(TAXUS Liberté, Cypher, XIENCE V o Endeavor). Todas las series de casos evaluaron el estent GENOUS™. La calidad global de la evidencia fue moderada en la comparación COMBO™ vs. TAXUS, baja en GENOUS™ vs. DES o muy baja cuando se compara el estent GENOUS™ frente a BMS. En el caso de la series de casos (GENOUS™), su calidad fue muy baja.

En cuanto a los eventos adversos asociados al empleo de los estent EPCC, los ECAs revisados registraron una tasa de complicaciones vasculares entorno al 2-3% en el estent COMBO™ y no se produjeron sangrados en pacientes tratados con GENOUS™. Según los estudios observacionales analizados, la frecuencia de eventos adversos en diferentes subgrupos de pacientes fue similar. En una serie no encontró asociación entre la diabetes y la frecuencia de sangrado a 1 año de seguimiento.

Por otro lado, la eficacia de los estent EPCC en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*, se observó que los pacientes tratados con GENOUS™ presentan una mayor frecuencia de revascularizaciones de la lesión diana a 1 año de seguimiento en comparación con TAXUS, aunque esta diferencia no fue observada a los 2 años de seguimiento. Los pacientes tratados con estent EPCC registraron un menor uso de terapia antiagregante a 1, 6 y 12 meses en comparación con estent DES TAXUS. Por contra en un ECA no se encontraron diferencias significativas a los 24 meses. Al comparar frente a los BMS, los estent EPCC mostraron resultados angiográficos y

clínicos similares. En cuanto al estent COMBO™, también parece presentar una eficacia clínica similar a los estent TAXUS, ya que no se encontraron diferencias significativas en las variables evaluadas.

Conclusiones: Según la evidencia revisada, el estent COMBO™ y GENOUS™ serían al menos tan seguros como los DES (fundamentalmente de 1ª generación- DES TAXUS) o BMS. Además tanto el estent EPCC GENOUS™ como el COMBO™ parecen ser dispositivos eficaces en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*, ya que presentaron resultados similares a los DES en las variables evaluadas. Sin embargo es preciso tener en cuenta que el comparador empleado fueron los DES de 1ª generación o BMS, cuya eficacia clínica ha sido superada por los DES de 2ª generación. Aunque no se ha localizado ningún estudio de evaluación económica de los estent EPCC, su coste neto podría ser similar a los BMS y DES empleados actualmente, por lo que no se prevé que existan aspectos presupuestarios u organizativas que puedan ser determinantes para la implementación de estos dispositivos en el SNS.

Summary

Introduction: In Europe, Ischaemic Heart Disease (IHD) causes 1.8 million deaths per year and is the leading cause of death among persons aged under 65 years. According to the World Health Organisation report, in 2012 IHD was the leading cause of Disability-Adjusted Life Years (DALY) and Years of Potential Life Lost (YPLL). Currently, the principal treatment for *de novo* coronary lesions is percutaneous coronary intervention using bare-metal stents (BMSs) or drug-eluting stents (DESs). In recent years it has developed a new concept of stent which attempt to reduce the DES-related thrombosis rate, as the endothelial progenitor cell (EPC) capture stent, i.e. the GENOUS™ bio-engineered EPCC stent, and the COMBO™ dual therapy stent. The mechanism of action of these stents is characterised by a technology based on the capture of circulating bone marrow-derived EPCs from peripheral blood by means of a surface coating of anti-CD34+ antibodies, which then serves to accelerate re-endothelialisation of the stent.

Objective: The aim of this report was to assess the clinical utility of EPCC stents in the treatment of *de novo* coronary lesions as compared to routine clinical practice, in terms of safety (technique-related adverse events), efficacy/effectiveness (mortality rate, acute myocardial infarction, restenosis and thrombosis post-implantation), and the economic and organisational impact of implementing this technology in Spanish National Health System (NHS).

Methods: We made a systematic review of the literature in different sources: such as biomedical databases, e.g. the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) database (Health Technology Assessment-HTA and Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness-DARE), Cochrane Library Plus, Medline (PubMed), Embase (OVID), Web of Science (Web of Knowledge) and Scopus, databases of ongoing studies, e.g., ClinicalTrials.gov., and economic evaluations, e.g., the Economic Evaluation Database of the National Health Service (NHS EED), as well as the web page of the Institute of Health Economics (IHE). The search strategy was conducted in April 2016, with monthly updates until date of report's edition. Two independent reviewers selected the papers in accordance with pre-established inclusion/exclusion criteria. The data were summarised, and the methodological quality of the studies was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. In the case of randomised clinical trials (RCTs), we performed a meta-analysis, if appropriate, using the *Review Manager* programme version

5.3 to obtain a pooled assessment of the variables of interest. In case series, means and SDs weighted by sample size were calculated using the SPSS statistics programme (version 19).

Results: Attending to the study selection criteria, 18 primary studies were included, which assessed aspects of safety and efficacy/effectiveness of the technology evaluated. In terms of design, 6 were RCTs (2 multicentre trials) and 12 were case series (1 multicentre registry, e-HEALING Registry). Of the trials selected, one of them assessed the safety and effectiveness of the COMBO™ EPCC stent against the TAXUS Liberté Paclitaxel-Eluting Coronary stent, while the remaining 5 compared the GENOUS™ EPCC stent to different generations of BMSs (Driver or Coroflex Blue) or DESs (TAXUS Liberté, Cypher, XIENCE V or Endeavor). All the case series assessed the GENOUS™ stent. The global quality of the evidence in the respective comparisons was as follows: moderate, in the case of COMBO™ versus TAXUS; low, in the case of GENOUS™ versus DES; and very low, in the case of GENOUS™ versus BMS. In the case series (GENOUS™), the quality of the evidence was very low.

With respect to the adverse events associated with the use of EPCC stents, the RCTs reviewed recorded a vascular complication rate of around 2-3% for the COMBO™ stent and no bleeding in patients treated with GENOUS™. According to the observational studies analysed, the frequency of adverse events in the different subgroups of patients was similar. In one series, no association was found between diabetes and frequency of bleeding at 1 year of follow-up.

As regards the effectiveness of EPCC stents in the treatment of de novo coronary lesions, patients treated with GENOUS™ registered a higher frequency of target lesion revascularisations at 1 year of follow-up when compared to those treated with TAXUS, though this difference was no longer at 2 years of follow-up. Patients treated with EPCC stents registered a lower use of antiagregant therapy at 1, 6 and 12 months as compared to those treated with TAXUS DESs. In contrast, one RCT reported no significant differences at 24 months. In comparison with BMSs, EPCC stents showed similar angiographic and clinical outcomes. Regarding the COMBO™ stent, it also appeared to display a clinical efficacy similar to the TAXUS stents, such as no significant differences were found in the variables assessed.

Conclusions: According to the evidence reviewed, the COMBO™ and GENOUS™ stents could be at least as safe as the DES (mainly 1st-generation- TAXUS DES) and BMS. In addition, both the GENOUS™ EPCC and the COMBO™ stents appear to be effective devices in the

treatment of *de novo* coronary lesions, as they showed similar results to DES in the variables assessed. However, it is necessary to be aware that the comparators used were 1st-generation DESs and BMSs, whose clinical efficacy has been overcome by 2nd-generation DESs. Although no economic evaluation of EPCC stents was located, their net cost could be similar to the BMSs and DESs currently in use. Accordingly, there are no budgetary and organisational aspects that could be expected to prove decisive as regards implementation of these devices in the Spanish NHS.

Justificación

Actualmente, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países industrializados y se prevé que también lleguen a serlo en los países en vías de desarrollo en el 2020. Dentro de ellas, la cardiopatía isquémica es la patología mas frecuente y se encuentra asociada a altas tasas de morbimortalidad. Así, alrededor de 7 millones de personas fallecen cada año debido a esta causa, lo que supone un 12,8% de la mortalidad total.

La principal estrategia empleada en el manejo de la cardiopatía isquémica consiste en el restablecimiento del flujo sanguíneo en la zona afectada junto con la instauración de una adecuada prevención secundaria tras la intervención (tratamiento médico adecuado, modificación de factores de riesgo y cambios en el estilo de vida), con el objetivo de reducir la importante morbimortalidad asociada a esta entidad clínica. El amplio abanico de técnicas de revascularización disponibles (intervención coronaria percutánea-ICP mediante catéter balón de diferentes especificaciones técnicas, balón de corte, estent coronario de distintas características, aterectomía, radioterapia intracoronaria y cirugía de revascularización aortocoronaria) hace necesaria una adecuada selección de pacientes candidatos a cada una de ellas.

En este escenario de múltiples opciones terapéuticas se plantea el uso de los estents capturadores de células progenitoras (EPCC) como alternativa a los estents metálicos o liberadores de fármacos. Sin embargo, es necesario el establecimiento de su balance riesgo/beneficio en comparación de las alternativas terapéuticas disponibles en función de los diferentes subgrupos de pacientes existentes, como diabéticos, síndrome coronario agudo-SCA, infarto agudo de miocardio-IAM o lesiones complejas entre otros.

Este informe de evaluación ha sido solicitado por la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia a propuesta de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t), Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde (Servicio Galego de Saúde, SERGAS). Su objetivo es evaluar la seguridad y eficacia de la intervención coronaria percutánea (ICP) con estents EPCC en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*.

1. Introducción

1.1. Descripción de la enfermedad

1.1.1. Cardiopatía isquémica

¿Cómo se define y en qué consiste la cardiopatía isquémica?

La cardiopatía isquémica (CI) supone un desequilibrio entre la demanda de oxígeno del miocardio y el aporte a través de las arterias coronarias (1). La zona afectada presenta una menor irrigación con la consiguiente aparición de isquemia o infarto en el tejido miocárdico. Este aporte también puede verse reducido por alteraciones en el transporte en caso de anemia o presencia de carboxihemoglobina (2).

El flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias se obstruye fundamentalmente por la formación de placas de ateroma (aterosclerosis) constituidas por cristales de colesterol y material fibrótico. La isquemia también puede deberse a un aumento en la demanda como sucede en la hipertrofia ventricular izquierda grave por estenosis aórtica o secundaria a hipertensión (2).

En función de la clínica, progresión de la enfermedad, hallazgos ecocardiográficos, electrocardiograma (ECG) y determinaciones enzimáticas se diferencian los siguientes tipos de cardiopatía isquémica (1):

- **Isquemia silente**, ausencia de síntomas típicos o atípicos.
- **Angina estable**, aparece o se exagera con el ejercicio o el estrés emocional y cede con el reposo y los nitratos.
- **Síndrome coronario agudo (SCA)**, implica elevación de marcadores de daño miocárdico. En función del ECG se distingue:
- **Angina inestable/Síndrome coronario agudo** sin elevación ST (SCASEST).
- **Síndrome coronario agudo con elevación ST o infarto agudo de miocardio (IAM)** con elevación del segmento ST (SCACEST o IAMCEST).

- **Angina variante de Prinzmetal**, se caracteriza por episodios de angina en reposo con elevación transitoria del ST.
- **Angina microvascular o síndrome X**, se manifiesta con episodios de angina sin evidenciarse lesión coronaria angiográficamente.

¿Cuáles son los factores de riesgo de la cardiopatía isquémica?

Se han identificado como principales factores de riesgo de la cardiopatía isquémica: la edad, un nivel plasmático bajo de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*) y alto de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*), el hábito tabáquico, la obesidad, la diabetes mellitus, el estilo de vida sedentario, la hipertensión y la historia familiar (2, 3).

¿Cuál es la historia natural de la cardiopatía isquémica?

Los principales indicadores del pronóstico de la CI son la edad, el estado funcional del ventrículo izquierdo (disfunción del VI), el tipo de lesión coronaria (lesiones obstructivas en la arteria principal izquierda o la descendente anterior izquierda) y la gravedad y actividad de la isquemia coronaria. Sin embargo, independientemente de la severidad de la lesión, la mortalidad es mayor si la función del VI se encuentra alterada. Los pacientes con ausencia de isquemia grave en pruebas de esfuerzo, lesiones localizadas en la circunfleja derecha o izquierda, entre otros factores, presentan una progresión más lenta de las lesiones coronarias (4).

El pronóstico de la CI es menos favorable en pacientes que presentan una fracción de eyección del VI (FEVI) reducida y fallo cardíaco, elevado número de vasos afectados, localización proximal de las lesiones, daño de la capacidad funcional relevante, mayor amplitud de la isquemia, gravedad de la lesión importante, edad avanzada, depresión mayor y angina grave. Además los factores de riesgo de la CI, descritos en la pregunta anterior, empeoran el pronóstico de pacientes con CI estable, debido al efecto de estos sobre la progresión de la aterosclerosis (3).

La evaluación del pronóstico de la CI resulta relevante, con el objetivo de identificar los pacientes con enfermedad cardíaca más severa y que por tanto podrán obtener potencialmente los mejores resultados de la revascularización (3).

¿Cuáles son los síntomas y carga de la cardiopatía isquémica para el paciente?

Según un informe sobre carga de la enfermedad durante el periodo 2000-2012 realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que la CI es la principal causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y años potenciales de vida perdidos (APVP) en el año 2012 (5).

La sintomatología asociada a la enfermedad es diferente en función del tipo de CI que se considere, que en último término condicionará tanto la carga de la enfermedad para el paciente como el manejo diagnóstico y terapéutico de este.

La angina estable se caracteriza fundamentalmente por dolor en el pecho o disconfort de duración <10 minutos que cede reposo y disnea. Además pueden presentarse otros síntomas menos específicos como la fatiga/debilidad, náuseas, quemazón, inquietud o sensación de muerte inminente (3).

Se produce dolor anginoso en reposo prolongado (>20 minutos) en la angina inestable o SCASEST. En este tipo de CI, también podrían presentarse síntomas como diaforesis, náuseas, dolor abdominal, disnea o síncope. En presentaciones atípicas del SCASEST, el paciente podría manifestar dolor epigástrico, síntomas similares a la indigestión y disnea aislada (6).

Los pacientes con SCACEST o IAM presentan dolor anginoso prolongado (<20 minutos) tanto en reposo como con esfuerzo, en asociación con una elevación ST persistente (7). Clínicamente el IAM se caracteriza por posibles síntomas isquémicos como disconfort en pecho, en extremidades superiores, mandibular o epigástrico. En ocasiones el disconfort es difuso (no localizado, no postural y no afectado por el movimiento de la región) y podría estar acompañado por diaforesis, náuseas o síncope, aunque estos síntomas son inespecíficos pudiendo asociarse a patologías gastrointestinales, pulmonares, neurológicas o musculoesqueléticas (8).

¿Cuáles son las consecuencias/carga de la cardiopatía isquémica para la sociedad?

En la guía elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), la prevalencia de angina estable en el rango de edad entre los 45-54 años, fue <1% en mujeres y se situó entre el 2-5% en hombres. En personas de entre 65-74 años, el 10-15% de las mujeres y el 10-20% de los hombres padecen angina (9). Los SCASEST presentaron una incidencia anual de 3 casos/1000

habitantes según el registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) elaborado en 154 hospitales de Europa, América, Asia, Australia y Nueva Zelanda (10). En una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia de CI y enfermedad cerebrovascular en España, se estimó que el infarto agudo de miocardio en hombres de 25-74 años presentaba una incidencia de 135-200 casos/100 000 al año y 29-61 casos en mujeres. A partir de los 75 años esta incidencia alcanza los 830 casos por 100 000 en mujeres y los 1500 en hombres. En uno de los estudios incluidos en esta revisión, la prevalencia de angina fue del 7,3% en varones y 7,5% en mujeres (11).

En Europa la CI produce 1,8 millones de muertes cada año. Por sexos, el 22% de las mujeres y el 20% de los hombres fallecen por esta causa. En menores de 65 años, la CI produce un 16% de fallecimientos en hombres y 10% en mujeres, siendo la principal causa en este grupo de edad (12).

Las tasas de mortalidad más elevadas se encuentran en países del centro y este de Europa (Luxemburgo, Lituania, Rusia, etc.) alcanzando una ratio que oscila de 100 a 220 fallecimientos por 100 000 habitantes en 2009 (12).

La morbilidad de la CI, determinada mediante la tasa de altas hospitalarias, fue de 800 casos por 100 000 habitantes en Europa y de 600 en países de UE (12).

En España, la tasa estandarizada de CI fue de 304 personas por 100 000 habitantes. En el año 2007, en nuestro país, la tasa estandarizada de mortalidad debida a CI se situó en 74,2 fallecimientos por 100 000 habitantes (13).

1.1.2. Manejo actual del problema de salud

¿Cuál es el manejo diagnóstico y terapéutico de la cardiopatía isquémica?

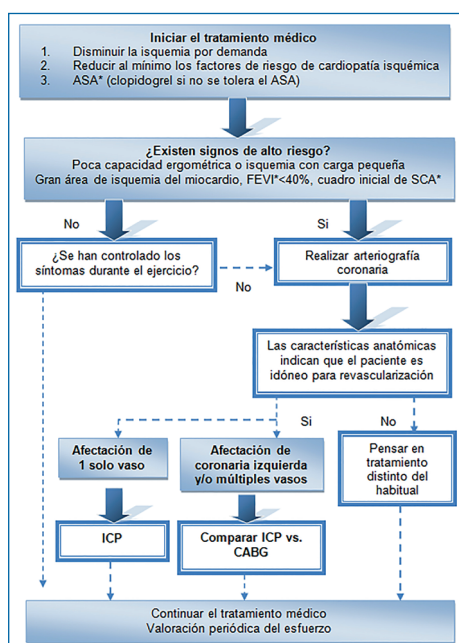
Para el diagnóstico de la enfermedad coronaria se dispone de un amplio abanico de pruebas farmacológicas y de imagen. Estas permiten confirmar el diagnóstico de la CI, documentar la isquemia en pacientes con síntomas estables, estratificar el riesgo así como valorar la elección del tratamiento más idóneo y su eficacia. En líneas generales, las pruebas de esfuerzo como el ECG de esfuerzo, la gammagrafía de perfusión o las técnicas desarrolladas más recientemente, como la resonancia magnética (RM) de estrés, la tomografía por emisión de positrones (PET) o la angiografía coronaria por tomografía computarizada con multidetector (TCMD), son técnicas no invasivas que se recomienda emplear antes de la angiografía coronaria invasiva, considerada el estándar de referencia para la detección y evaluación de la severidad de la CI (14).

El tratamiento de la CI pasa por restaurar el flujo sanguíneo en la zona afectada mediante revascularización y/o disminuir las demandas mediante la instauración de un tratamiento médico óptimo (TMO) (manejo farmacológico combinado con modificaciones en el estilo de vida). Se diferencian principalmente dos estrategias:

- **Cirugía de *bypass* coronario (CABG, *coronary artery bypass graft*)**, que consiste en la implantación mediante cirugía de un injerto posterior al segmento del vaso coronario afectado.
- **Intervención coronaria percutánea (ICP)**, colocación de un estent coronario (endoprótesis) sobre la lesión con el objetivo de recuperar el flujo sanguíneo.

En la figura 1 se muestra el algoritmo del manejo terapéutico de la cardiopatía isquémica (2).

Figura 1. Manejo terapéutico de la cardiopatía isquémica



*ASA: ácido salicílico; SCA: síndrome coronario agudo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea.

Fuente: adaptado de Antman et al. (Antman EM, Selwyn AP, Braunwald E, Loscalzo J. Capítulo 237. Cardiopatía isquémica. En: The McGraw-Hill Companies editores. HARRISON Principios de Medicina Interna (17ª Edición) [Internet]. [Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/popup.aspx?alID=3733915&print=yes>).

En pacientes con SCA, con o sin elevación del segmento ST, en los cuales las lesiones son identificables mediante angiografía suele emplearse la revascularización miocárdica (ICP o CABG). En caso de angina estable, es necesario realizar una valoración funcional (Ecocardiografía de esfuerzo o de estrés) para evidenciar isquemia o determinar la reserva fraccional de flujo (FFR) y detección de la viabilidad miocárdica ya que en algunos casos el tratamiento médico puede ser suficiente. En este grupo de pacientes se recomienda la revisión de la información disponible por un equipo multidisciplinar formado por un cardiólogo clínico, un cirujano cardíaco y un cardiólogo intervencionista que determinen la indicación de la revascularización en cada caso (15, 16).

En general, la intervención percutánea (ICP) estaría indicada cuando solo se encuentra uno o dos vasos afectados y la fracción de eyección es normal, dejando la CABG para aquellos casos en los que la obstrucción se localiza en la arteria coronaria izquierda, lesiones en las que no pueden emplearse técnicas percutáneas, existe afectación de dos o tres vasos y uno de ellos es la descendente anterior proximal, en pacientes diabéticos y/o con FEVI < 50%. En el estudio SYNTAX realizado en 1800 pacientes asignados a ICP o CABG se observó que la cirugía consigue una mayor supervivencia y una reducción en la tasa de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria más grave (17).

La ICP se inicia con la realización de una angiografía coronaria o coronariografía para la visualización del tamaño y localización de las lesiones. A continuación se coloca un catéter guía a través del cual se introduce un balón para la realización de la angioplastia. Este procedimiento puede estar asociado a la colocación de una endoprótesis o estent de calibre y longitud adecuada que al expandirse mantiene el vaso permeable. En este caso, se infla el balón para llevar a cabo la predilatación, a continuación se procede a la expansión de la endoprótesis, repitiéndose la angiografía para comprobar su correcta implantación y valorar el flujo coronario conseguido.

Actualmente existen dos tipos de balones de angioplastia, los convencionales y los liberadores de fármacos (BLF). En cuanto a los estents empleados en la ICP, estos han sufrido importantes modificaciones a lo largo del tiempo, debido a los avances tecnológicos. En primer lugar surgieron los estents metálicos (BMS o *bare-metal stent*) y posteriormente los estents metálicos liberadores de fármaco (DES o *drug-eluting stent*) de primera (sirolimus o paclitaxel) o segunda generación (everolimus o zotarolimus) que presentan una menor tasa de revascularización, de IAM y trombosis en comparación con los metálicos (18). Asimismo los estents liberadores

de fármaco de segunda generación han demostrado menor riesgo de reestenosis, tasa trombosis del estent y mortalidad (estudio SCAAR)(19). En los últimos años también se ha desarrollado un nuevo concepto de estents que pretenden reducir la tasa de trombosis registrados en en estent liberadores de fármacos. Destaca el estent BVS (*Bioabsorbable Vascular Scaffold*), cuya característica principal es que el polímero (ácido poliláctico, PLA) en el que se encuentra adsorbido el fármaco, como el que conforma el esqueleto o *strut* del estent que se degrada totalmente, quedando el vaso libre de estructura metálica.

En función del tipo de lesión coronaria, *de novo* o reestenosis intraestent se emplearán distintas opciones terapéuticas. En la ICP primaria se recomienda el empleo de estent frente a la angioplastia con balón ya que reduce el riesgo de cierre abrupto del vaso, IAM y revascularización, prefiriéndose de manera general, los estents liberadores de fármacos de última generación frente a los metálicos (14). Las opciones terapéuticas de las que se dispone habitualmente para el tratamiento de la reestenosis intraestent pasan por la realización de una angioplastia con balón convencional, la colocación de otra capa de estent o el empleo de BLF, surgido recientemente, aunque en algunos casos presentan limitaciones. Por ejemplo, el uso de la angioplastia con balón convencional en la reestenosis intraestent de estent metálico está limitada debido a la alta tasa de recurrencias (45%) (20), así como el tratamiento de la reestenosis de estent liberador de fármaco mediante la colocación de otra capa de metal, situación en la cual, una buena opción terapéutica podría ser el BLF de paclitaxel (21).

Finalmente se encuentra en desarrollo el estent capturador de células progenitoras endoteliales (*Endothelial Progenitor Cell-Capture Stent*, EPCC estent) o estent recubierto de anticuerpos, que estaría indicado principalmente en lesiones *de novo* no complejas. Este tipo de estent será objeto de análisis en el presente informe.

1.1.3. Población diana

¿Cuál es la población diana?

La población diana consiste fundamentalmente en pacientes con cardiopatía isquémica (angina estable, IAM sin elevación del segmento ST-SCASEST e IAM con elevación del segmento ST-IAMCEST) debida a estenosis coronaria en lesiones *de novo* que presentan las siguientes características:

- Tipo de lesión: tipo B-C o de medio/elevado riesgo según la clasificación ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association)(anexo I).
- Extensión de la cardiopatía isquémica: 1, 2 o 3 vasos.
- Arteria coronaria afectada: tronco de coronaria izquierda, arteria descendente anterior, arteria circunfleja, arteria coronaria derecha y bifurcaciones.

¿Cuántos pacientes constituyen la población diana?

Para determinar una aproximación del número de pacientes susceptibles de ser tratados con el estent captador de células progenitoras se ha consultado el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista (1990-2014)(22). En este se ha registrado durante el año 2014, el implante de 94 458 estent, de los cuales 64 057 son farmacoactivos, 2424 biorreabsorbibles, 332 dispositivos específicos de bifurcaciones y 114 autoexpandibles. No fue registrado el tipo de estent que se empleó en 27 531 de los casos. La relación estent/paciente alcanzó el 1,4 durante el 2014.

A partir de estos datos se ha determinado que el número de pacientes con estenosis coronaria tratados con ICP e implantación de estent se situó en 67 470 durante un año en los hospitales del SNS que han participado en el registro.

Teniendo en cuenta que los estents EPCC estarían indicados principalmente en lesiones coronarias *de novo* no complejas (sobre todo en casos donde la terapia antiagregante plaquetaria pudiese estar desaconsejada), es posible que el número de pacientes candidatos a este tipo de estents fuese inferior de lo mencionado anteriormente.

1.2. Descripción y características técnicas de los estents EPCC

1.2.1. Características de los estents EPCC

¿En qué consiste los estent EPCC y sus comparadores?

En la actualidad existen comercializados dos tipos de estents EPCC, ambos pertenecientes a la misma empresa, OrbusNeich Medical Technologies:

- Estent coronario de cromo cobalto recubierto de anticuerpos Genous™ o Estent coronario de acero inoxidable recubierto de anticuerpos GENOUS™ (Genous™ bio-engineered endothelial progenitor cell (EPC)-capturing stent, Genous Bioengineered R stent™);
- Estent coronario de acero inoxidable de dilución medicamentosa COMBO™ (COMBO™ Dual Therapy Stent).

El estent GENOUS® tiene un diseño de doble hélice y está recubierto de anticuerpos murínicos monoclonales anti-CD34+ que se unen a la superficie mediante una matriz de polisacáridos. La principal diferencia entre los dos modelos existentes es el material utilizado en la estructura metálica, aleación de acero inoxidable 316-L en un caso y de cromo-cobalto en otro. El estent COMBO™ presenta un diseño similar al anterior con una estructura de acero inoxidable 316-L. La diferencia con el estent GENOUS™ es que está recubierto externamente con una matriz de polímero biodegradable que contiene un fármaco antiproliferativo, sirolimus (5 mg/mm) recubierta de una base de polisacáridos con anticuerpos anti-CD34+ (23).

El mecanismo de acción de ambos estent se caracteriza porque aplican una tecnología basada en la captura de EPCC procedentes de la médula espinal que se encuentran en la circulación periférica, por parte de los anticuerpos anti-CD34+ que están unidos a la superficie del estent, lo que acelera la reendotelización de esta. Teóricamente, la reparación de la pared basal que se promueve tras la implantación del estent, podría reducir la tasa de reestenosis, debido a la disminución de la hiperplasia de la neointima y de trombosis, como consecuencia de la disminución de la proliferación de células musculares lisas (24, 25). En estudios en animales se ha demostrado que después de la inmovilización de las células EPC, estas se diferencian en endotelio funcional que recubre la superficie del estent (26).

¿Cuál es la fase de desarrollo de los estent EPCC?

El estent EPCC es una tecnología que ha sufrido diversas modificaciones técnicas desde el primer modelo que obtuvo el marcado CE en el 2005. En el caso del estent GENOUS™ se ha producido una evolución técnica, ya que la primera estructura desarrollada fue de acero inoxidable y posteriormente se diseñaron estructuras de cromo-cobalto de menor grosor y diferente composición (menor cantidad de níquel y no contiene molibdeno). Por tanto se considera una tecnología nueva que presenta una implantación limitada en la práctica clínica diaria.

¿Cuáles son los beneficios y riesgos declarados por el fabricante?

Según OrbusNeich Medical Technologies, debido a la capacidad de los estents EPCC de inducir la formación de un endotelio funcional tras su implantación, el tratamiento de lesiones coronarias con este tipo de estents podría contribuir a reducir el número de fármacos asociados y la duración de la terapia antiagregante plaquetaria. En consecuencia los estents EPCC reducirían la dependencia a los fármacos antiagregantes, los riesgos asociados a su retirada, así como el riesgo de sangrado y sus complicaciones. Los pacientes que se podrían beneficiar del uso de los EPCC serían fundamentalmente aquellos que no deberían recibir terapia antiagregante prolongada como: pacientes que podrían necesitar una cirugía o intervención odontológica importante, con sangrado gastrointestinal, úlceras o historia de incumplimiento de la terapia. Además la rápida formación de un endotelio funcional contribuiría a prevenir la trombosis y minimizar la reestenosis (23).

En la información técnica publicada por OrbusNeich Medical Technologies no se recogen los riesgos asociados al empleo de los estents EPCC (23).

1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones

¿Cuál es el estado de las licencias de comercialización de los estent EPCC y sus indicaciones aprobadas?

El estent coronario de acero inoxidable recubierto de anticuerpos GENOUS™ obtuvo el marcado CE en 2005, mientras que el estent coronario de cromo cobalto recubierto de anticuerpos GENOUS™ obtuvo el marcado CE en 2010. El estent coronario de acero inoxidable de dilución medicamentosa COMBO™ recibió el marcado CE en mayo de 2013.

Actualmente los estents EPCC no disponen de autorización de la FDA.

1.2.3. Utilización

¿Cuál es el nivel de utilización de los estent EPCC?

Según datos aportados por OrbusNeich Medical Technologies (23), el estent COMBO™ se ha empleado en 7212 pacientes y el estent GENOUS™ en 6054 en el entorno de la investigación clínica.

No se ha localizado información sobre la utilización a nivel nacional e inter nacional de los estent EPCC.

1.2.4. Requerimientos de la técnica

¿Quién administra, en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utiliza los estent EPCC?

La intervención puede ser realizada por cardiólogos intervencionistas/hemodinamistas entrenados en la colocación de otro tipo de estents coronarios. No sería necesaria la realización de formación específica para la colocación de los estent EPCC. La valoración clínica y selección del paciente candidato al tratamiento debería realizarse de manera conjunta al menos entre el cardiólogo intervencionista y el clínico.

¿Qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso de los estent EPCC?

La realización de ICP mediante el empleo de estents EPCC no requiere un equipamiento adicional o la adecuación específica de las instalaciones, siendo suficiente la dotación convencional de los servicios de Cardiología con unidad de Cardiología Intervencionista para este tipo de intervenciones.

1.2.5. Financiación de la tecnología

¿Cuál es el nivel de cobertura de los estent EPCC?

Los estent EPCC no se encuentran expresamente incluidos en la cartera básica del SNS. Actualmente según la Orden SSI/1356/2015 se encuentran financiados por el SNS los estent coronarios no impregnados (metálicos) e impregnados (liberadores de fármacos antiproliferativos o fármacos no antiproliferativos).

No se ha localizado información sobre el nivel de cobertura en otros países.

2. Objetivos

2.1. Objetivos generales

- Valorar la utilidad clínica de los estent EPCC en el tratamiento de la estenosis coronaria en lesiones *de novo* en comparación con la práctica clínica habitual.

2.2. Objetivos específicos

- Evaluar la seguridad de los estents EPCC en términos de los eventos adversos derivados de la utilización de la técnica.
- Evaluar la eficacia y/o efectividad de los estents EPCC en términos de tasa de mortalidad, IAM, reestenosis y trombosis tras su implantación.
- Determinar el impacto económico y organizativo que podría suponer la implementación de la tecnología en el SNS.

3. Métodos

3.1. Estrategia de la revisión

Para el desarrollo del informe se ha partido de una consulta técnica previa realizada por la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) del Servicio Galego de Saúde (SERGAS) (27), en la que se evaluaba la seguridad y eficacia de los estents EPCC. Teniendo en cuenta que el presente documento tiene por objetivo asesorar la incorporación de tecnologías a la cartera básica de servicios del SNS, se han ampliado sus objetivos y metodología, abordando no solo la actualización de la consulta anterior sino también recogiendo aspectos económicos y organizativos que pueden condicionar la implementación de la técnica a evaluar en el SNS. Además, para tener una visión más completa del tema a evaluar, se han ampliado los criterios de inclusión de estudios.

3.2. Búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta al objetivo de la presente revisión sistemática, se han llevado a cabo búsquedas en las siguientes bases de datos de literatura médica:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases que incluye HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) y NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service) o la Cochrane Library Plus.
- Bases de datos generales: Medline (PubMed), Embase (OVID) y Web of Science (Web of Knowledge), Scopus.
- Bases de datos de proyectos de investigación en marcha: ClinicalTrials.gov
- Bases de datos de evaluación económica: NHS EED (Economic Evaluation Database) y Institute of Health Economic (IHE).

Teniendo en cuenta que los objetivos específicos del presente documento son evaluar la seguridad, eficacia/efectividad e impacto organizativo y económico de los estents EPCC se han diseñado dos estrategias de búsqueda,

una de ellas orientada a la localización de estudios sobre variables clínicas y otra enfocada a la recuperación de estudios de evaluación económica.

En la estrategia de búsqueda sobre seguridad y eficacia/efectividad se emplearon términos como *stent*, *antibody*, *cell-capture*, *endothelial*, *coronary*, *Combo*, *Genous*, etc. siguiendo la estrategia diseñada en la consulta técnica previa. En la estrategia sobre evaluación económica se emplearon términos MesH como “*Models, Economics*”; “*Monte Carlo Method*” o términos libres como *costs*, *budget*, *price*, *expenditure* además de algunos de los términos empleados en la estrategia sobre variables clínicas. Esta estrategia fue ejecutada en bases de datos generales y específicas de evaluación económica. Ambas estrategias fueron realizadas en abril 2016 y actualizadas cada mes hasta la fecha de edición del documento.

En el anexo II figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos.

Se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda en metabuscadores como Google académico, páginas web de sociedades científicas y agencias de evaluación nacionales e internacionales.

3.3. Criterios de selección de los estudios

Se procedió a la lectura de los resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica, por parte de dos investigadores de manera independiente. La selección de los artículos, para su lectura a texto completo, fue realizada en base a los criterios de inclusión y exclusión que se exponen en la tabla 1. En caso de no disponer de un resumen, se leyó a texto completo.

Tabla 1: Criterio de selección de estudios

Tabla 1. Criterio de selección de estudios	
Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Tipo de estudio	Se incluyeron revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series comparadas con emparejamiento de puntaje de propensión (<i>propensity score matching</i>) u otras técnicas de emparejamiento de casos y registros multicéntricos, series de casos/registros. También se incluyeron estudios de costes y coste-efectividad/utilidad/beneficio. Se excluyeron estudios de un solo caso.
Tipo de publicación	Se incluyeron artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Se excluyeron artículos de opinión o editoriales que no recogiesen resultados clínicos.
Tipo de intervención	Estents capturadores de células progenitoras liberadores o no de fármaco antiproliferativo.
Tipo de comparador	Cualquier otro sistema empleado durante la intervención coronaria percutánea o ICP: estents metálicos, liberadores de fármacos, biorreabsorbibles (BVS), balón de angioplastia, etc.
Características de los pacientes	Pacientes con cardiopatía isquémica (angina estable, IAM sin elevación del segmento ST-SCASEST e IAM con elevación del segmento ST-IAMCEST) debida a estenosis coronaria en lesiones <i>de novo</i> .
Tamaño de muestra	No se estableció limitación por tamaño de muestra en ECAs o estudios comparativos. Se incluyeron series de casos/registros en los que se realizase la ICP mediante estents EPCC a más de 100 pacientes.
Variables de resultado	Para determinar la seguridad de los estents EPCC se analizarán los eventos adversos asociados a su implantación. La efectividad se determinará a partir de variables angiográficas y clínicas. Además se analizarán variables como el coste unitario de la tecnología y otras variables de evaluación económica recogidas en la evidencia con el objetivo de valorar el uso recursos asociados a la implementación de la tecnología evaluada.
Idioma de publicación	Se incluyeron estudios publicados en inglés, castellano, portugués e italiano.

3.4. Identificación de variables de resultado

Para clasificar la calidad de la evidencia científica se ha empleado el sistema elaborado por el grupo de trabajo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)(28).

En primer lugar, y a partir de la revisión de la literatura, fueron seleccionadas 10 variables de resultado consideradas de interés para contestar las preguntas de investigación planteadas. Las definiciones de cada una de las variables identificadas en la búsqueda bibliográfica se pueden consultar en la tabla 2.

Tabla 2. Definiciones de las variables de resultado	
Variable resultado	Definición
Éxito del procedimiento	Cuando se produce éxito del procedimiento angiográfico (presencia de flujo TIMI* de grado 3 y estenosis residual <30%, evaluados visualmente) sin MACE (IAM, revascularización lesión diana y mortalidad) durante la estancia hospitalaria.
Pérdida luminal tardía de la lesión diana	Diferencia entre el diámetro luminal mínimo obtenido tras el procedimiento y el observado en el seguimiento, evaluada mediante angiografía coronaria cuantitativa*.
Reestenosis binaria de la lesión diana	Obstrucción $\geq 50\%$ del diámetro luminal durante el seguimiento evaluada mediante angiografía coronaria cuantitativa*.
Revascularización de la lesión diana	Necesidad de revascularización miocárdica debida a estenosis $\geq 70\%$ de diámetro o $\geq 50\%$ y asociada a sintomatología o signos de isquemia (definición de la <i>Academic Research Consortium, ARC</i>)(29).
Revascularización del vaso diana	Repetición de ICP o cirugía de <i>by-pass</i> de cualquier segmento del vaso diana, definido como el vaso coronario principal completo, proximal y distal a la lesión diana, incluyendo tanto ésta como las ramas ascendentes y descendentes (definición de la <i>Academic Research Consortium, ARC</i>)(29).
Infarto agudo de miocardio (IAM)	Evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico de isquemia miocárdica aguda, cumpliéndose cualquiera de los siguientes criterios: alteración de biomarcadores cardíacos asociada a sintomatología o cambios significativos en ECG o evidencia mediante imagen de alteración de la motilidad cardíaca o identificación de trombo intracoronario, muerte cardíaca con síntomas, IAM relacionado con ICP* o con CABG* y trombosis del estent asociado a IAM (definición de la <i>Third Global Task Force</i>)(30).
Trombosis del estent o de la lesión diana	Existencia de un trombo (oclusivo o no) en estent o en segmento intracoronario proximal/distal de 5 mm, asociado a síntomas, alteraciones electrográficas o de biomarcadores en una ventana de 48 horas. Anatomopatológicamente se evidencia trombo reciente mediante autopsia o examen de tejido tras trombectomía (definición de la <i>Academic Research Consortium, ARC</i>)(29).

Variable resultado	Definición
Mortalidad por todas las causas y por causa cardíaca	Todas las muertes son consideradas cardíacas excepto en el caso de que se establezca causa no cardíaca. La mortalidad por causa cardíaca se refiere a todo aquel fallecimiento de origen cardíaco (por ej.: IAM, bajo gasto cardíaco, arritmia fatal), de causa desconocida o relacionado con el procedimiento, incluido aquel asociado al tratamiento concomitante (definición de la ARC).
Tasa de uso de antiagregación plaquetaria	Administración de tratamiento farmacológico antiagregante tras la intervención, generalmente combinado (por ej., clopidogrel y ácido acetilsalicílico).

*Definiciones recogidas de los ECAs que evalúan la eficacia de la angioplastia con balón liberador de fármaco en el tratamiento de la reestenosis intraestent y lesiones coronarias *de novo*; ICP: intervención coronaria percutánea; CABG: coronary artery bypass graft (cirugía de revascularización aortocoronaria); TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

Para clasificar estas variables según su relevancia clínica participaron 2 cardiólogos, uno de ellos con experiencia en cardiología intervencionista y otro con perfil clínico y emplearon una escala del 1-9, de acuerdo con la importancia para los pacientes (1: menor importancia y 9: máxima importancia) (tabla 3).

Puntuación otorgada	Importancia de las variables
1-3	No relevante en la toma de decisiones, de menor importancia para los pacientes.
4-6	Relevante pero no decisiva para la toma de decisiones.
7-9	Decisiva para la toma de decisiones.

De las 10 variables iniciales, 8 fueron consideradas críticas para la toma de decisiones y las 2 restantes fueron clasificadas importantes. Ninguna de las variables seleccionadas fue clasificada como no relevante por lo que todas se incluyeron en el análisis posterior. En la tabla 4 se muestran las puntuaciones otorgadas por los evaluadores y el nivel de relevancia alcanzado por cada variable.

Tabla 4. Puntuación otorgada por los evaluadores

Variable	Evaluador		Media	Clasificación
	1	2		
Tasa de mortalidad cardíaca	9	9	9	Crítica
IAM	9	9	9	Crítica
Trombosis del estent	9	9	9	Crítica
Tasa de reestenosis binaria	8	9	8,5	Crítica
Tasa de revascularización lesión diana	7	9	8	Crítica
Tasa de uso de antiagregación plaquetaria	6	9	7,5	Crítica
Éxito del procedimiento clínico	5	9	7	Crítica
Tasa de mortalidad todas las causas	9	5	7	Crítica
Pérdida luminal tardía	4	9	6,5	Importante
Tasa de revascularización vaso diana	5	5	5	Importante

3.5. Valoración de la calidad de la evidencia

Siguiendo el sistema GRADE, para juzgar la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja) (anexo III) de cada una de las variables de resultado se consideraron los siguientes factores: limitaciones en el diseño del estudio, inconsistencia entre los resultados de los diferentes estudios, si la evidencia es directa o indirecta, imprecisión de los estimadores de efecto, sesgo de publicación, magnitud del efecto, existencia de un gradiente dosis respuesta e impacto de las variables de confusión.

La valoración de las limitaciones en el diseño de los ECAs se realizó mediante la herramienta de valoración de riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane (31). Para valorar las limitaciones metodológicas de las series de casos se empleó la escala desarrollada por el Institute of Health Economics (IHE)(32).

En caso de discrepancias entre los revisores en el uso de la escala, éstas se resolvieron mediante consenso. Se determinó la puntuación mediana, así como la puntuación máxima y mínima, otorgada a los estudios incluidos.

3.6. Síntesis de la evidencia

Siguiendo la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE, se ha realizado un análisis independiente de los resultados clínicos mostrados en ensayos y series de casos (33).

Para obtener una medida agrupada de las variables de interés, se realizó un metanálisis mediante el programa *Review Manager* (RevMan, versión 5.3) en el caso de los ensayos. Para cada una de las variables, la heterogeneidad estadística se evaluó con la prueba Q de Cochran (prueba de χ^2) y se cuantificó con la prueba I^2 , que representa el porcentaje de variación total entre los estudios debido a la heterogeneidad en lugar de al azar. Para un valor de I^2 moderado-bajo (<50%) se empleó el modelo de efectos fijos, mientras que para un valor I^2 alto ($\geq 50\%$) se optó por el modelo de efectos aleatorios.

En las series de casos se calculó una media \pm DE, ponderada por el tamaño de muestra, mediante el programa estadístico SPSS versión 19. Las series cuyo objetivo fue realizar un análisis estratificado de la población reclutada en otras series no fueron incluidas en la determinación de la media ponderada ya que ello supondría un incremento ficticio de los pacientes tratados con los estents EPCC (34-36). En el caso de las series que indican el periodo de seguimiento como una media o mediana esta fue tomada como el periodo de análisis de las variables recogidas en dichos estudios (37-39).

Las principales características y resultados de los diferentes estudios incluidos fueron resumidos en tablas de evidencia. Los perfiles de evidencia GRADE de las variables consideradas se realizaron empleando el programa GRADEpro GDT, junto con la calidad de evidencia y la importancia de cada variable.

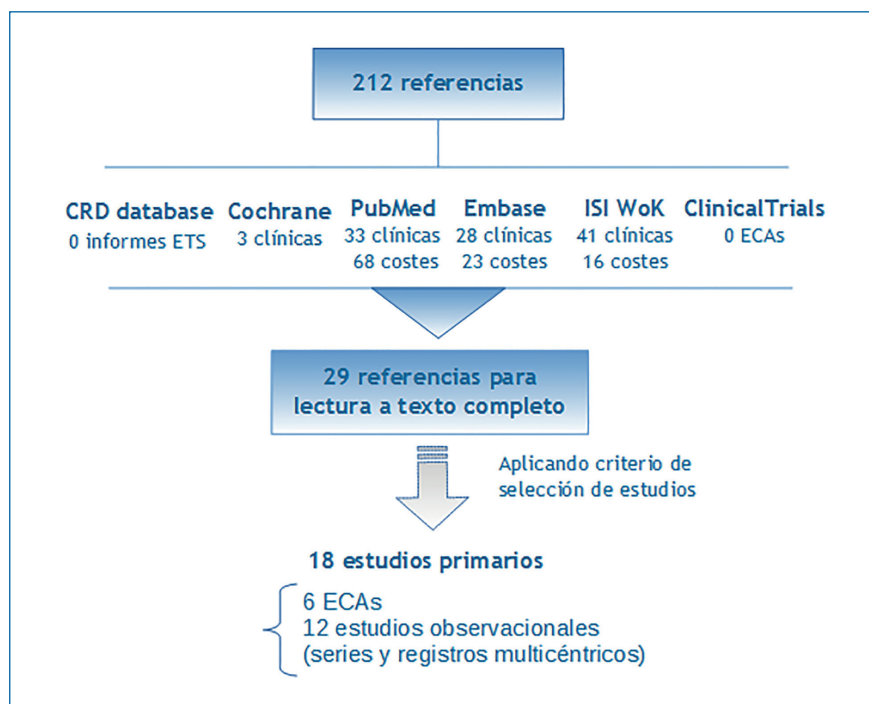
4. Resultados

4.1. Descripción de la evidencia disponible

4.1.1. Resultados de la búsqueda

Tal y como se describe en el apartado de metodología, se realizó una actualización de la búsqueda de un informe previo realizado en la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (27). En dicha actualización se localizaron 105 referencias nuevas. Además fueron recuperadas 107 referencias mediante la estrategia de búsqueda diseñada para la localización de estudios de evaluación económica, aunque de esta submuestra no se seleccionó ninguna referencia para su lectura a texto completo ya que no respondían al objetivo del presente informe. Finalmente, fueron seleccionados 18 estudios primarios que evaluaron aspectos de seguridad y eficacia/efectividad de la tecnología a estudio (figura 2).

Figura 2. Diagrama de selección de estudios



En cuanto a los estudios excluidos, fueron fundamentalmente series de casos que presentaron un tamaño de muestra inferior al fijado en los criterios de selección de estudios (n=100). También se descartó un informe realizado por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) (40) por estar publicado en un idioma distinto a los fijados (alemán) y un metaanálisis que obtuvo un bajo nivel de evidencia evaluada con la escala AMSTAR (41) y por tanto fue excluido (anexo IV).

En la búsqueda bibliográfica realizada no se localizó ningún nuevo estudio en marcha. Sin embargo, aunque en la búsqueda bibliográfica realizada no se localizaron estudios en marcha, con el objetivo de señalar la evidencia de próxima publicación sobre los estent EPCC se revisaron los estudios en marcha contemplados en el informe previo. Los trabajos que se están realizando actualmente, se recogen en el epígrafe 4.3.

4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

En cuanto al diseño de los estudios incluidos, 6 fueron ECA (2 ensayos multicéntricos) y 12 series de casos (1 registro multicéntrico, e-HEALING Registry).

De los ensayos seleccionados, uno de ellos evaluó la seguridad y efectividad del estent EPCC COMBO™ frente al estent liberador de paclitaxel TAXUS Liberté (42), mientras que los 5 restantes compararon el estent EPCC GENOUS™ frente a diferentes generaciones de estent metálico (BMS)(Either Driver o Coroflex Blue) o liberador de fármaco (DES)(TAXUS Liberté, Cypher, XIENCE V o Endeavor). Todas las series de casos evaluaron el estent GENOUS™.

Los pacientes incluidos en los estudios revisados presentaron cardiopatía isquémica debido a estenosis en lesiones coronarias *de novo*. El tamaño muestral de los ECAs se situó entre los 100 y los 622 pacientes, excepto un ensayo donde solo analizaron a 38 participantes. En las series de casos se incluyeron desde 120 hasta 4939 pacientes (en el caso del registro multicéntrico e-HEALING).

Las principales características de todos los estudios incluidos, así como los resultados clínicos y angiográficos se recogen en las tablas de evidencia (anexo V).

La mayoría de los ensayos presentaron un bajo riesgo de sesgos, excepto Beijck et al. (43) cuyo riesgo de sesgos fue moderado y Boshra et al. (44) que fue alto. Las limitaciones metodológicas se debieron fundamentalmente a

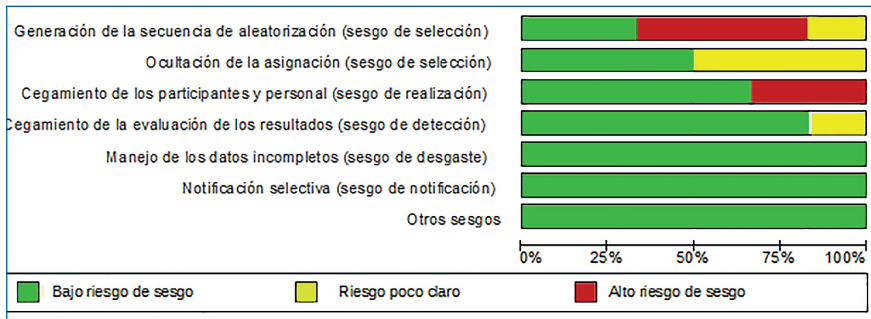
fallos en la generación en la secuencia de aleatorización y la ocultación de la asignación (anexo VI). En la figura 3 y 4 se recoge un resumen y un gráfico de los sesgos encontrados en cada uno de los ECAs revisados.

Figura 3. Resumen de riesgo de sesgos de los ECAs

	Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Manejo de los datos incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Beijk 2010	+	+	+	+	+	+	+
Beijk 2011	-	?	+	+	+	+	+
Boshra 2011	-	?	-	?	+	+	+
Bystron 2010	?	+	+	+	+	+	+
Haude y cols 2013	-	+	-	+	+	+	+
Klomp 2011	+	?	+	+	+	+	+

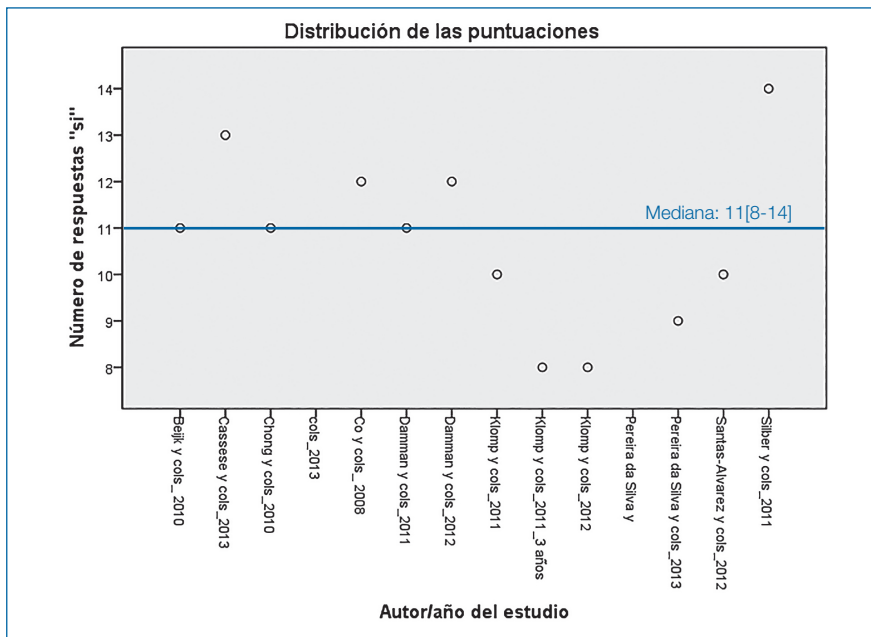
+ Bajo riesgo de sesgo
? Riesgo poco claro
- Alto riesgo de sesgo

Figura 4. Gráfico de riesgo de sesgos de los ECAs



En cuanto a las series de casos, presentaron una puntuación mediana de 11 (figura 5). Tan solo el registro e-HEALING alcanzó un puntuación ≥ 14 y por tanto fue considerado un estudio de calidad aceptable. Tres series obtuvieron $\leq 50\%$ de la puntuación total (anexo VII).

Figura 5. Distribución de las puntuaciones otorgadas a las series de casos



Tres de las series incluidas consisten en análisis retrospectivo del registro e-HEALING en función de eventos según la duración de la terapia antiagregante, tipo de lesión (alto o bajo riesgo de reestenosis) o presencia de diabetes (34-36). Los resultados recogidos por estos estudios no han sido incluidos en el análisis agregado de las series de casos ya que ello supondría la replicación del número de casos que recoge el registro. Los datos mostrados en estos análisis se han incluido en el apartado que corresponda como información complementaria sobre diferentes subgrupos de pacientes.

Según el sistema de gradación de la calidad de la evidencia GRADE, la calidad de la evidencia para los diferentes desenlaces de interés fue muy variable en función del tipo de estudio o el grupo de comparación que se considere. En el caso de los ECAs, la calidad fue moderada en todas las variables cuando se compara el estent EPCC COMBO™ frente a DES, aunque dicha evidencia procede de un único ensayo. La calidad osciló de alta a muy baja en el caso de los ECAs que comparan el estent GENOUS™ frente a DES o BMS. Finalmente las series de casos presentaron una calidad muy baja en la totalidad de los desenlaces, ya que se trata de estudios que no poseen grupo control.

4.2. Resultados clínicos

4.2.1. Seguridad de la tecnología

Los estudios revisados registraron pocos datos sobre la seguridad de los estents EPCC en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*.

¿Es seguro el estent EPCC en relación a su comparador?

En el ECA llevado a cabo por Haude et al. (42) registraron las complicaciones vasculares en pacientes tratados con el estent EPCC COMBO™ o el DES Taxus, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos (Hazard Ratio o HR (razón de riesgo)= 0,71 [0,12-4,16], p= 0,66). En otro ensayo donde compararon pacientes tratados con estent EPCC GENOUS™ frente a BMS, encontraron una mayor tasa de angina en el grupo intervenido con estent metálico (47% vs. 11%, p= 0,04) y se no produjeron casos de sangrado en ambos subgrupos (44).

En el registro e-HEALING *Registry* (45)(pacientes con lesiones *de novo* (97,7%) o reestenosis (2,3%) los pacientes tratados con el estent EPCC GENOUS™ presentaron un porcentaje de sangrado del 1,4% y un 0,3% de accidentes cerebrovasculares a 1 año de seguimiento. Una serie

de casos realizada por Co et al. (46) registraron un caso de mortalidad intrahospitalaria debida a un ictus y un caso de IAM intrahospitalario asociado a una disección proximal no tratada.

¿Cambia la frecuencia y gravedad de los eventos en función de las diferentes generaciones de estent EPCC, habilidad/experiencia de los usuarios de dicho dispositivo?

No se ha localizado estudios que valoren si los pacientes tratados con las diferentes generaciones de estents EPCC (GENOUS™ o COMBO™) pueden presentar diferente frecuencia y gravedad de eventos adversos. Asimismo, pese a que parece que la ICP es una técnica con curva de aprendizaje, no se ha localizado evidencia sobre la asociación de la habilidad del usuario de la tecnología y la frecuencia y gravedad de eventos adversos.

¿Cuál es el grupo con mayor susceptibilidad de presentar eventos adversos debido al uso del estent EPCC?

En el registro e-HEALING, se realizó un análisis por subgrupo en función de la duración de la terapia antiagregante, encontraron un mayor riesgo de sangrado en pacientes tratados con estent EPCC GENOUS™ en los que se retira la terapia a los 30 días frente a los aquellos que continúan con la doble antiagregación (2% vs. 0,2% respectivamente, $p < 0,001$) (34).

Otro análisis por subgrupos del registro e-HEALING en función de si el paciente fue diabético (insulino y no-insulino dependientes) o no diabético, no encontró diferencias significativas entre ambos subgrupos en el porcentaje de sangrado a 1 año de seguimiento (1,0% vs. 1,5% $p = NS$) (36).

4.2.2. Efectividad de la tecnología

En este apartado se presentan los resultados angiográficos y clínicos de todos los estudios incluidos en la revisión acerca de las variables consideradas críticas o importantes en la fase de clasificación por su relevancia clínica. En los anexos VIII, IX y X se recogen los perfiles de evidencia GRADE que incluyen el efecto absoluto y relativo de cada uno de los desenlaces seleccionados así como su nivel de calidad e importancia.

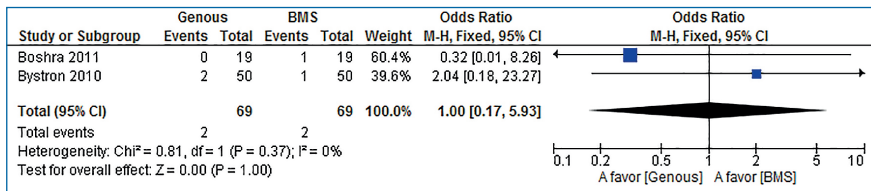
Mortalidad

¿Cuál es el efecto beneficioso esperado del estent EPCC en la mortalidad?

En un ECA que comparó la seguridad y eficacia del estent COMBO™ frente al DES Taxus Liberté no se encontraron diferencias significativas entre ambos en la frecuencia de mortalidad cardíaca (0,8% vs. 0%) y por todas las causas (1,6% vs. 0%) a los 12 meses de seguimiento (42).

Los pacientes tratados con el estent GENOUST™ presentaron la misma frecuencia de mortalidad cardíaca a 6 meses que aquellos en los que se colocó un BMS (2,9% en ambos grupos) (OR= 1,00 [0,17-5,93], p= 1,00) (figura 6)(44, 47).

Figura 6. Mortalidad cardíaca a 6 meses GENOUST™ vs. BMS



Al comparar el porcentaje de fallecimientos por todas las causas a 1 año de seguimiento no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes tratados con GENOUST™ frente a DES (2,2%)(figura 7). En la mortalidad cardíaca al año de seguimiento, uno de los ensayos no registró ningún fallecimiento por causa cardíaca, que se situó en torno al 1% para ambos grupos (figura 8). Beijk et al. (43) tampoco encontraron diferencias a 2 años de seguimiento en ambos desenlaces, alcanzando el 5% para la mortalidad por todas las causas y no superando el 1% en la mortalidad cardíaca.

Figura 7. Mortalidad por todas las causas a 1 año GENOUST™ vs. DES

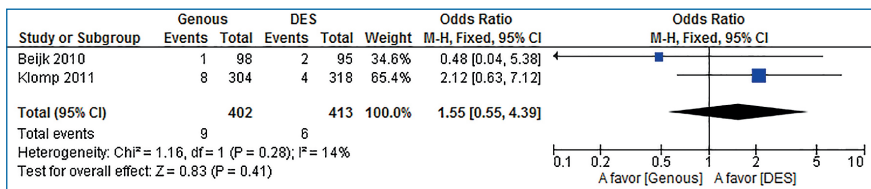
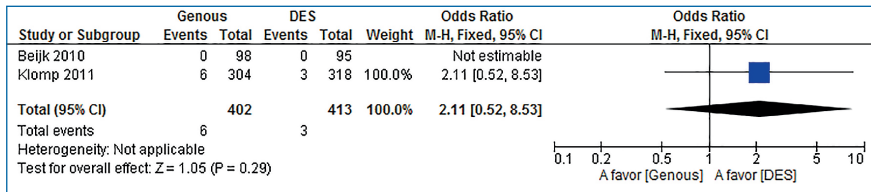


Figura 8. Mortalidad cardíaca a 1 año GENOUS™ vs. DES



En todas las series de casos revisadas se evaluó el estent GENOUS™. En el análisis agregado de estos estudios, se encontró una tasa de mortalidad por todas las causas a 12 meses similar a los ECA analizados (2,45±0,55%), mientras que duplicó el resultado encontrado por el ECA realizado por Beijk et al. (2011) a los 24 meses de seguimiento (10,09±4,23%) (tabla 5). En cuanto a la mortalidad cardíaca, las series analizadas registraron una tasa del 1,69±0,29% a los 12 meses de seguimiento, resultado similar a los ensayos. Mientras que a los 24 meses, la mortalidad cardíaca fue superior a la encontrada por Beijk et al. (2011)(tabla 6).

Tabla 5. Mortalidad por todas las causas GENOUS™

Mortalidad por todas las causas (% pacientes con evento)	N.º estudios/pacientes	Media ponderada±DS
Perioperatoria	2 series/ 259 pacientes	1,12±0,29
1 mes	1 serie/120 pacientes	2,40±0,00
6 meses	1 serie/120 pacientes	3,30±0,00
12 meses	5 series/6246 pacientes	2,45±0,55
24 meses	3 series/889 pacientes	10,09±4,23
36 meses	2 series/855 pacientes	10,52±2,29

DS: desviación estándar.

Tabla 6. Mortalidad cardíaca GENOUS™

Mortalidad cardíaca (% pacientes con evento)	N.º estudios/pacientes	Media ponderada±DS
12 meses	3 series/5987 pacientes	1,69±0,29
24 meses	3 series/889 pacientes	5,83±3,07
36 meses	2 series/855 pacientes	4,93±1,55

DS: desviación estándar.

¿Varía la mortalidad en función de las diferentes generaciones del estent EPCC, habilidad/experiencia de los usuarios de dicho dispositivo?

Klomp et al. (35) realizaron un análisis estratificado de los pacientes incluidos en el estudio e-HEALING en función de si la lesión era de alto (n: 2949) o bajo (n: 1292) riesgo de reestenosis, no encontrándose diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas (1,5%) y cardíaca (2%) a 1 año de seguimiento. Además los pacientes con lesiones de bajo riesgo, se estratificaron en diabéticos (n: 280) y no diabéticos (n: 1012), registrándose una mayor tasa de mortalidad cardíaca en diabéticos (2,7% vs. 1,0%, $p=0,04$). En el grupo de pacientes con lesiones de alto riesgo de reestenosis, los pacientes diabéticos (n: 805) mostraron una mayor tasa de mortalidad cardíaca (3,1% vs. 1,1%, $p<0,01$) y por todas las causas (3,9% vs. 1,7%, $p<0,01$) en comparación con no diabéticos (n: 2144).

Damman et al. (34) también estudiaron los pacientes incluidos en el registro e-HEALING y no encontraron diferencias significativas en la mortalidad cardíaca entre pacientes que continúan con terapia antiagregante y aquellos en los que se retira a partir de 30 días.

En otro análisis estratificado del estudio e-HEALING, hallaron una mayor frecuencia de mortalidad tanto cardíaca (3,8% vs. 1,8%, $p<0,001$) como por todas las causas (2,9% vs. 1,2%, $p<0,05$) en pacientes diabéticos (n: 1236) en comparación con no diabéticos (n: 3703)(36).

¿Varía la mortalidad en función de las diferentes generaciones del estent EPCC, habilidad/experiencia de los usuarios de dicho dispositivo?

No se ha localizado evidencia sobre la influencia de las diferentes generaciones de los estents EPCC, COMBO™ o GENOUS™, en la frecuencia de mortalidad por causa cardíaca o por todas las causas.

En cuanto a la asociación entre la frecuencia de mortalidad y la habilidad de los profesionales de la tecnología, los estudios localizados no evaluaron este aspecto, aunque si se reconoce que la implantación de estent coronarios por vía percutánea parece estar asociada a una curva de aprendizaje.

Morbilidad

¿Cómo afecta el estent EPCC a los eventos relacionados con la cardiopatía isquémica?

En este apartado se recoge la tasa de IAM y trombosis del estent tras el tratamiento de la estenosis en lesiones coronarias de novo con el estent GENOUS™ o COMBO™. También se ha considerado de interés incluir

en este apartado el éxito del procedimiento clínico ya que podría estar relacionado con la tasa de eventos asociados al empleo de los estent EPCC en el tratamiento de la estenosis coronaria.

El éxito del procedimiento fue superior al 95% en todos los ECA revisados y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el estent EPCC, COMBO™ o GENOUS™ y el comparador, BMS o DES (42-44).

En el ECA REMEDEE no se encontraron diferencias significativas en la tasa de IAM entre el grupo tratado con COMBO™ vs. DES tanto periprocedimiento como a los 12 meses (OR= 1,44 [0,15-14,13], p= 0,76). Todos los casos de IAM fueron onda no Q y se produjeron tras la intervención (42).

La tasa de IAM fue similar entre pacientes tratados con estent EPCC o BMS tras la intervención (1,4%)(figura 9). Boshra et al. (44) no registró ningún caso de IAM en el grupo tratado con GENOUS™, mientras que en el estudio de Bystron et al. (47) fueron los pacientes tratados con BMS los que no presentaron IAM. A los 6 meses de seguimiento tampoco se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de IAM entre GENOUS™ y BMS (11,6% estent EPCC vs. 15,9% BMS)(figura 10).

Figura 9. IAM periprocedimiento GENOUS™ vs. BMS

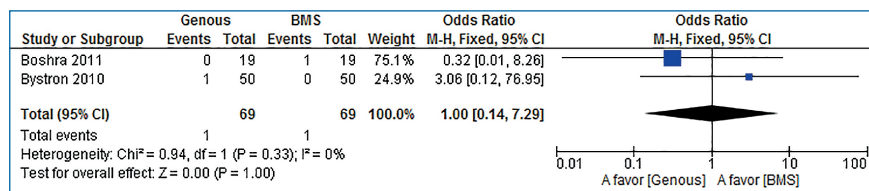
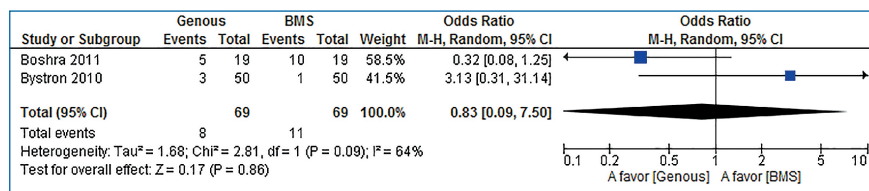


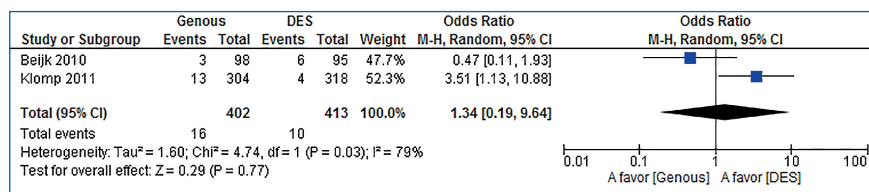
Figura 10. IAM 6 meses GENOUS™ vs. BMS



Finalmente al comparar GENOUS™ vs. DES, el ensayo TRIAS no encontró diferencias significativas en la frecuencia de IAM periprocedimiento entre ambos grupos (3,1% estent EPCC vs. 2,1% DES)(43). A 1 año de

seguimiento, los pacientes tratados con GENOUSTTM presentaron una mayor tasa de IAM en comparación con DES (4% estent EPCC vs. 2,4% DES)(48) (figura 11), mientras que a los 2 años fue mayor el paciente tratados con DES (3,1% estent EPCC vs. 6,3% DES)(43). En ambos periodos de seguimiento las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

Figura 11. IAM 1 año GENOUSTTM vs. DES



Las series revisadas analizaron los eventos asociados al uso del estent EPCC GENOUSTTM periprocedimiento hasta los 36 meses de seguimiento. Dos estudios (46, 49) mostraron una tasa de IAM tras la intervención del 1,34±0,29 similar a la cohorte GENOUSTTM cuando se compara frente a BMS, pero inferior que la cohorte GENOUSTTM frente a DES. A los 6 meses de seguimiento, una serie de 120 pacientes (46) encontró una tasa de IAM muy dispar (2,5%) a lo registrado en los ECAs donde se comparó el estent EPCC vs. BMS. Al año de seguimiento, las series registraron un tasa de IAM inferior a la mostrada en los ensayos de GENOUSTTM vs. DES, mientras que a los 2 años fue similar en ambos tipos de estudios (tabla 7).

Tabla 7. Infarto agudo de miocardio (IAM) GENOUSTTM

IAM (% pacientes con evento)	N.º estudios/pacientes	Media ponderada±DS
Periprocedimiento	2 series/525 pacientes	1,34±0,29
1 mes	1 serie/120 pacientes	1,50±0,00
6 meses	1 serie/120 pacientes	2,50±0,00
12 meses	4 series/6107 pacientes	1,96±0,35
24 meses	2 series/750 pacientes	2,28±1,15
36 meses	2 series/855 pacientes	5,35±3,21

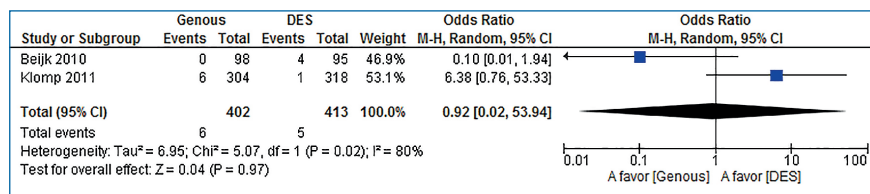
DS: desviación estándar.

En los tres estudios que analizaron los resultados del registro e-HEALING no encontraron asociación entre la tasa de IAM y el tipo de lesión (alto vs. bajo riesgo de reestenosis)(1,5-2%)(35), diabéticos vs. no diabéticos (0,67-1,9%)(36) o la duración de la terapia antiagregante

(>30 días vs. ≤30 días)(34). Klomp et al. (35) encontraron que en el grupo de pacientes con lesiones de bajo riesgo se registró una mayor frecuencia de IAM con elevación del segmento ST en el subgrupo de diabéticos vs. no diabéticos (0,8% vs. 0%, p<0,01).

En cuanto a la trombosis, en el ECA REMEDEE (COMBO™ vs. DES) no se registró la frecuencia de trombosis del estent (42). Al comparar con los estent BMS, los GENOUS™ presentaron una mayor tasa de trombosis en estent a los 6 meses de seguimiento en comparación con BMS, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (44, 47). Solo se registraron 3 casos de trombosis en el grupo de GENOUS™ en el estudio realizado por Bystron et al. (47). En los ECAs que comparan el estent GENOUS™ vs. DES no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de trombosis a 1 año de seguimiento (1,2-1,5%) (figura 12)(48, 50). A los 2 años de seguimiento Beijk et al. (43) no registraron ningún caso de trombosis en el grupo GENOUS™ frente a los 4 casos del grupo DES, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (p=0,13).

Figura 12. Trombosis 1 año GENOUS™ vs. DES



En las series revisadas (39, 45, 49, 51) la trombosis del estent definitiva a 1 año de seguimiento en pacientes tratados con GENOUS™ fue inferior al 1%, valor ligeramente menor al mostrado en los ECAs.

A los 2 años de seguimiento en el ensayo realizado por Beijk et al. (2011) no registraron ningún caso de trombosis en la cohorte tratada con GENOUS™, frente al 1,1% registrado en las series analizadas (tabla 8).

Tabla 8. Trombosis del estent definitiva GENOUS™

Trombosis del estent definitiva (% pacientes con evento)	N.º estudios/pacientes	Media ponderada±DS
12 meses	4 series/ 6126 pacientes	0,60±0,12
24 meses	2 series/750 pacientes	1,15±0,15
36 meses	2 series/855 pacientes	1,18±0,65
DS: desviación estándar		

La tasa de trombosis no parece verse afectada por la duración de la terapia antiagregante (>30 días vs. ≤30 días)(34), la presencia de diabetes (36) o el tipo de lesión (alto vs. bajo riesgo de reestenosis)(35) en el análisis estratificado de los resultados obtenidos en el registro e-HEALING. Klomp et al. (35) encontraron que los pacientes con lesiones de alto riesgo y diabéticos presentaron mayor frecuencia de trombosis en comparación con no diabéticos (2,4% vs. 0,5%, p<0,01).

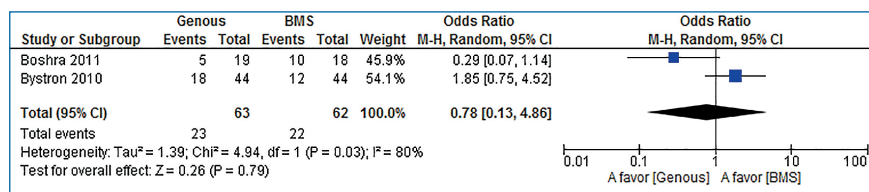
¿Cómo afecta el estent EPCC a la progresión o recurrencia de la cardiopatía isquémica?

Para valorar el efecto de los estent EPCC en la progresión o recurrencia de la cardiopatía isquémica se valoraron variables angiográficas como la pérdida luminal tardía o la reestenosis binaria, así como variables clínicas como la revascularización del vaso y de la lesión diana. Otra variable asociada a la progresión de la estenosis coronaria es la duración de la terapia antiagregante tras la implantación de estent coronario, referida en el presente informe como tasa de uso de antiagregación plaquetaria.

La pérdida luminal y la reestenosis binaria a los 9 meses de seguimiento fue similar en pacientes tratados con COMBO™ en comparación con DES (42). Tampoco se encontraron diferencias significativas en las variables mencionadas anteriormente entre el grupo GENOUS™ vs. el grupo DES a los 6 meses de seguimiento, aunque la tasa de reestenosis en ambos grupos se situó en torno al 35% (figura 13)(44, 47).

La pérdida luminal en pacientes tratados con DES fue significativamente menor en comparación con aquellos casos en los que se empleó el GENOUS™ (0,55±0,61 vs. 1,14±0,64, p<0,00001)(48).

Figura 13. Reestenosis binaria 6 meses GENOUS™ vs. BMS



En el análisis agregado de las series se obtuvo una reestenosis a los 12 meses del 5% y del 3,70% a los 36 meses, resultado muy alejado del recogido en los ECAs que compararon el estent GENOUS™ vs. BMS (tabla 9).

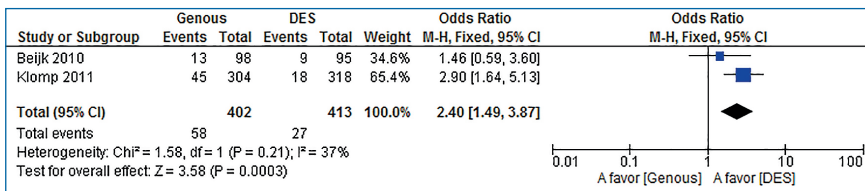
Tabla 9. Reestenosis intraestent GENOUS™

Reestenosis intraestent (% pacientes con evento)	N.º estudios/pacientes	Media ponderada±DS
12 meses	1 serie/139 pacientes	5,00±0,00
36 meses	2 series/ 855 pacientes	3,70±0,10

DS: desviación estándar.

La tasa de revascularización de la lesión y del vaso diana del estent COMBO™ fue similar al estent DES, considerando el ensayo REMEDEE. La frecuencia de revascularizaciones se situó en torno al 2% tras la intervención y alcanzó el 11% al año de seguimiento (42).

La frecuencia de revascularización de la lesión diana a los 6 meses del estent GENOUS™ fue mayor en comparación a BMS (10% vs. 2,9%) aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (44, 47). Boshra et al. (44) no registraron ningún caso de revascularización en ambos grupos. Al comparar el estent GENOUS™ frente a DES, la tasa de revascularización de la lesión diana a 1 año fue mayor en el grupo tratado con GENOUS™ (14,4% vs. 6,5%, $p=0,0003$)(figura 14)(48, 50). Esta diferencia no se mantuvo a los 2 años de seguimiento (43). La tasa de revascularización del vaso diana fue similar en el grupo tratado con GENOUS™ o DES, situándose en torno al 1% en el primer año y en el 2% a los 2 años de seguimiento (43, 48, 50).

Figura 14. Tasa de revascularización lesión diana 1 año GENOUS™ vs. DES

Los resultados en las series de casos, mostraron una tasa de revascularización del vaso diana tanto a 12 meses (5,65±1,83%) como a 24 meses (4,46±0,25%) superior a los datos registrados en los ECA. Sin embargo, la revascularización de la lesión diana fue inferior a la registrada en los ensayos al año de seguimiento (tabla 10).

Tabla 10. Tasa de revascularización GENOUS™

Tasa de revascularización (% pacientes con evento)		N.º estudios/pacientes	Media ponderada±DS
Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	12 meses	4 series/6126 pacientes	6,52±1,95
	36 meses	2 series/855 pacientes	9,04±4,90
Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	12 meses	4 series/6126 pacientes	5,65±1,83
	24 meses	2 series/ 750 pacientes	4,45±0,25
	36 meses	2 series/855 pacientes	3,80±1,90

DS: desviación estándar.

En los estudios que realizaron un análisis estratificado de los resultados del registro e-HEALING, no encontraron diferencias significativas en la TLR de diabéticos vs. no diabéticos (36) y en la TVR en pacientes con terapia antiagregante >30 días vs. ≤30 días (34). Si se registró una mayor TLR ($p=0,04$) y TVR ($p=0,02$) en pacientes con lesiones de alto riesgo de reestenosis (35).

La tasa de uso de antiagregación plaquetaria fue evaluada en los ECAs que compararon el estent EPCC GENOUS™ frente a DES. En estos se encontró un menor porcentaje de pacientes con terapia antiagregante a 1 (84,7% vs. 98,9%, $p=0,007$)(43), 6 (64,2% vs. 89,3%, $p<0,00001$)(43, 50) y 12 meses de seguimiento (53,2% vs. 74,6%, $p<0,00001$)(43, 48, 50) en el grupo tratado con GENOUS™. A 2 años de seguimiento, no se encontraron diferencias entre ambos grupos (13,3% vs. 22,1%, $p=0,11$)(43).

En el análisis agregado de las series de casos se obtuvo una tasa de uso de terapia de antiagregación plaquetaria a 30 días y 6 meses similar a la registrada en los ECAs (84% y 59% respectivamente). A 12 meses de seguimiento, en torno al 37% de los pacientes incluidos en las series continuaron con la doble antiagregación frente al 53% que registraron los ECAs (tabla 11).

Tabla 11. Tasa de uso de antiagregación plaquetaria GENOUS™

Tasa de uso de antiagregación plaquetaria (% pacientes con evento)	N.º estudios/pacientes	Media ponderada±DS
30 días	2 series/5389 pacientes	84,03±3,40
6 meses	1 serie/4939 pacientes	59,00±0,00
12 meses	3 series/5528 pacientes	36,97±7,81

DS: desviación estándar.

A 30 días de seguimiento no se encontraron diferencias significativas en la tasa de uso de antiagregación plaquetaria entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, a 6 y 12 meses de seguimiento se registró un menor porcentaje de pacientes no diabéticos con doble antiagregación (36).

¿Varía la morbilidad en función de las diferentes generaciones del estent EPCC, habilidad/experiencia de los usuarios de dicho dispositivo?

No se ha localizado evidencia sobre la influencia de las diferentes generaciones de los estents EPCC, COMBO™ o GENOUS™, en la frecuencia o progresión y los eventos relacionados con la cardiopatía isquémica.

En cuanto a la asociación entre la morbilidad y la habilidad de los profesionales, los estudios localizados no evaluaron este aspecto, aunque se reconoce que la implantación de estent coronarios por vía percutánea parece estar asociada a una curva de aprendizaje.

Variables funcionales

¿Cuál es el efecto del estent EPCC en las variables funcionales y actividad de la vida diaria?

No se ha localizado evidencia sobre el efecto de los estents EPCC, COMBO™ o GENOUS™, en las variables funcionales y actividades de la vida diaria de los pacientes con cardiopatía isquémica.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

¿Cuál es el efecto del estent EPCC en la calidad de vida general y específica de la enfermedad?

No se ha localizado evidencia sobre el efecto de los estents EPCC, COMBO™ o GENOUS™, en la calidad de vida de los pacientes con cardiopatía isquémica.

Satisfacción y aceptabilidad del paciente

¿Cuál es la aceptabilidad y satisfacción del paciente con los estent EPCC?

No se ha localizado evidencia sobre la satisfacción y aceptabilidad de los pacientes con el tratamiento de la cardiopatía isquémica mediante estent EPCC.

4.3. Estudios en marcha

En la actualización de la búsqueda bibliográfica del informe sobre estent EPCC realizado previamente (27) no se localizaron nuevos ECAs en marcha. En la tabla 12 se recogen los estudios en marcha descritos en dicho informe con el objetivo de mostrar la evidencia sobre estents EPCC de próxima publicación (una vez excluidos los ya publicados).

Tabla 12. ECAs en marcha sobre estents EPCC	
Estudio	Características
<i>Early Re-Endothelialization Might Not be the Unique Solution to Prevent Restenosis. The EREMUS Study</i>	<p>Diseño: ECA doble ciego</p> <p>Objetivo: comparar la seguridad de la ICP con balón liberador de paclitaxel (Elutax)+GENOUS™ o balón convencional+Genous vs. DES Taxus.</p> <p>Población estimada: 75 pacientes</p> <p>Fecha de finalización: enero del 2012.</p> <p>Procedencia centros: Italia.</p> <p>Patrocinador: Ospedale della Misericordia.</p>
<i>Evaluation of Effectiveness and Safety of the First, Second, and New Drug-Eluting Stents in Routine Clinical Practice</i>	<p>Diseño: Cohorte prospectiva (subgrupos de DES de diferentes generaciones, GENOUS™ y otros).</p> <p>Objetivo: determinar la seguridad y la efectividad de los diferentes estent incluidos en el estudio.</p> <p>Población estimada: 25 000 pacientes.</p> <p>Fecha de finalización: diciembre del 2025.</p> <p>Procedencia centros: República de Corea.</p> <p>Patrocinador: Seung-Jung Park.</p>
<i>Multinational Abluminal Sirolimus Coated Bio-Engineered Stent-The MASCOT Post Marketing Registry</i>	<p>Diseño: Cohorte prospectiva.</p> <p>Objetivo: evaluar la seguridad a largo plazo y utilización del estent COMBO™ en la práctica clínica diaria.</p> <p>Población estimada: 2500 pacientes.</p> <p>Fecha de finalización: junio del 2017.</p> <p>Procedencia centros: Europa y Asia (50 centros).</p> <p>Patrocinador: OrbusNeich.</p>
<i>Japan-USA Harmonized Assessment by Randomized, Multi-Center Study of OrbusNEich's Combo Stent (Japan-USA HARMONEE): Assessment of a Novel DES Platform For Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Ischemic Coronary Disease and NSTEMI Acute Coronary Syndrome</i>	<p>Diseño: ECA simple ciego.</p> <p>Objetivo: determinar la eficacia del estent COMBO en comparación con un estent liberador de everolimus (Xience V, Xience Prime, Xience Xpedition).</p> <p>Población estimada: 572 pacientes.</p> <p>Fecha de finalización: noviembre del 2020.</p> <p>Procedencia centros: Japón y EEUU (sobre 50 centros).</p> <p>Patrocinador: OrbusNeich.</p>

Estudio	Características
<p><i>Multicenter, Prospective, Clinical Outcomes After Deployment of the Abluminal Sirolimus Coated Bio-Engineered Stent (Combo Bio-Engineered Sirolimus Eluting Stent) Post Market Registry</i></p>	<p>Diseño: Cohorte prospectiva Objetivo: evaluar la seguridad a largo plazo y utilización del estent COMBO™ en la práctica clínica diaria. Población estimada: 1000 pacientes Fecha de finalización: marzo del 2019. Procedencia centros: Latvia, Luxemburgo, Nueva Zelanda, España, Reino Unido. Patrocinador: Robbert J de Winter, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA).</p>
<p><i>Randomized Evaluation of Short-term Dual Anti Platelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With the COMBO Dual-therapy Stent</i></p>	<p>Diseño: ECA abierto. Objetivo: demostrar la no inferioridad de una estrategia de doble antiagregación corta (90 días) en comparación con una estándar (360 días) en pacientes tratados con el estent COMBO™. Población estimada: 1500 pacientes. Fecha de finalización: mayo del 2018. Procedencia centros: Países bajos. Patrocinador: Diagram B.V.</p>

4.4. Consideraciones de implementación

Aspectos económicos

¿Cuáles son los costes estimados de los estent EPCC y de los recursos necesarios para su implementación?

La única información recuperada sobre costes estimados proviene de la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Valle de Hebrón (Barcelona) del 2007 (52), según los cuales el coste del estent GENOUS™ (incluido en el catéter-balón) tendría un coste de 1650 €.

El coste de otros estent coronarios se sitúa en los de 950 € para un estent metálico, 1600 € costaría un liberador de paclitaxel, 1700 € un liberador de zotarolimus y 1800€ alcanzaría un liberador de sirolimus.

No se prevé que el empleo de los estent EPCC en la práctica clínica habitual suponga un mayor uso de recursos que los empleados durante la implantación de otros estents coronarios. Por lo que el empleo de los estent EPCC podría realizarse con la dotación convencional de los servicios de Cardiología con unidad de Cardiología Intervencionista empleada en este tipo de intervenciones.

¿Se estima que los estent EPCC suponen un impacto económico respecto de sus comparadores?

No se ha recuperado ningún estudio de costes netos, impacto presupuestario o coste-efectividad/utilidad/beneficio en la revisión sistemática, por lo que no fue posible realizar la estimación de la eficiencia de los estent EPCC.

Aspectos organizativos

¿La introducción y uso de los estent EPCC en lugar de los comparadores requiere cambios relevantes en la organización o la prestación de servicios?

No se ha identificado la existencia de cambios organizativos derivados de la introducción y uso de los estent EPCC en comparación con la práctica habitual en nuestro sistema sanitario. No es necesaria una formación específica adicional para la colocación de estos estent EPCC, de modo que este tipo de intervenciones podrían ser realizadas por el personal médico (cardiólogos intervencionistas/ hemodinamistas) y de enfermería habitual en los servicios de Cardiología con unidad de Cardiología Intervencionista.

6. Discusión

El presente informe se ha realizado con el objetivo de valorar la utilidad clínica de los estent EPCC, el GENOUS™ *Bioengineered R Stent* y el COMBO™ *Dual Therapy Stent*, en el manejo de la estenosis coronaria en comparación con la práctica clínica habitual. Para ello se planteó una revisión sistemática de la evidencia sobre la seguridad, eficacia y implementabilidad de dicha tecnología en el SNS.

Teóricamente, la reparación de la pared basal que se promueve tras la implantación del estent EPCC, podría reducir la tasa de reestenosis, debido a la disminución de la hiperplasia de la neointima y de trombosis, como consecuencia de la disminución de la proliferación de células musculares lisas. En consecuencia, el efecto clínico más relevante, según la casa comercial, podría consistir en la reducción de la composición y la duración de la terapia de doble antiagregación, especialmente importante en pacientes en los que el uso prolongado de dicho régimen farmacológico debería evitarse como pacientes con úlceras, sangrados gastrointestinales, historia de no adherencia a la terapia o que podrían necesitar una intervención dental o cirugía en un futuro próximo (23). Sin embargo, la reducción de la terapia antiagregante que podría suponer el uso de estents EPCC sería más factible en pacientes con cardiopatía isquémica estable, pero no en pacientes con SCA en los cuales la duración de la terapia está condicionada principalmente por el riesgo hemorrágico del paciente y no tanto, por el tipo de estent empleado.

6.1. Discusión de la metodología

Para llevar a cabo este informe se ha seguido la metodología planteada en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (53).

Estrategia de búsqueda y criterio de selección de estudios

Con el objetivo de localizar los estudios más relevantes en el área, se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para las principales bases de datos, en las que fueron utilizados tanto descriptores como términos de búsqueda libre con múltiples combinaciones con el objetivo de evitar posibles pérdidas de información relevante. También se procedió a la búsqueda manual de las referencias de los estudios localizados.

Aunque dichas búsquedas se limitaron a la recuperación de estudios realizados en humanos, el empleo de este límite no pareció afectar a la recuperación de artículos, ya que en la búsqueda manual de las referencias de los estudios finalmente incluidos no se localizó ningún trabajo adicional.

En cuanto a los criterios de inclusión/exclusión, el diseño del estudio fue considerado relevante. Se incluyó evidencia procedente de revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles y series de casos.

Fueron excluidas aquellas publicaciones que no ofreciesen suficiente información para valorar su calidad y que no constituyesen una fuente de información clínica relevante para evaluar la eficacia y seguridad de los estents EPCC, tales como editoriales, cartas al director o comunicaciones a congresos. Asimismo, las revisiones narrativas tampoco se incluyeron debido a la falta de sistematización en la recuperación de la información.

Además aunque en el presente documento se incluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis, se excluyó un metanálisis (41) en el cual se realiza el análisis agregado de variables evaluadas a diferentes intervalos de seguimiento.

En cuanto al tamaño de muestra, se fijó un límite para las series de casos debido al elevado número de publicaciones de este tipo, de modo que solo se valoraron aquellas de más de 100 pacientes, por lo que finalmente fueron excluidas 8 series. Teniendo en cuenta que el principal inconveniente de las series de casos es la ausencia de grupo control y por tanto la imposibilidad de detectar la presencia de una asociación estadística, únicamente se consideraron aquellas series de mayor tamaño muestral ya que en estas, los resultados registrados podrían presentar una mayor validez externa. El tamaño muestral de las series excluidas oscilo entre 14-100 pacientes. Tras revisar los estudios excluidos por este criterio no se consideró que la pérdida de información clínica fuese relevante, ya que en su mayoría se trataron de series que no evaluaban variables o poblaciones diferentes a otras series de mayor tamaño muestral ni realizaban análisis por subgrupos.

Atendiendo al tipo de variables recogidas en los diferentes trabajos, tres estudios fueron excluidos ya que solo realizaban un análisis de variables angiográficas con medición de la funcionalidad del vaso.

Calidad de la evidencia

En cuanto a la calidad de la evidencia, tal y como se contempla en las tablas GRADE, la calidad de los diferentes ECAs, fue diferente en función de la

variable de resultado, debido principalmente a la existencia de limitaciones en el estudio, inconsistencia o falta de precisión. Además en el caso de la variable pérdida luminal tardía, esta se consideró evidencia indirecta ya se trata de una variable angiográfica que puede no estar asociada con un efecto clínico. En el caso concreto del sesgo de publicación, se consideró que este no existía o no era lo suficientemente importante como para bajar la calidad de la evidencia por esta causa. De hecho en la revisión manual de la bibliografía revisada y los estudios en marcha no se detectaron estudios no publicados.

En el método desarrollado por el grupo GRADE se indica que la calidad global de la evidencia disponible sobre una determinada pregunta de investigación corresponde a la calidad más baja obtenida por las variables críticas. De modo que para el ECA que compara el estent EPCC COMBO™ frente al DES TAXUS la calidad global fue baja. La calidad fue moderada en los ensayos que analizan GENOUS™ frente BMS. Para los ECAs que comparan GENOUS™ frente DES la calidad global fue muy baja, debido a que la calidad de la evidencia para las variables IAM periprocedimiento y a 6 meses, clasificadas como críticas, fue muy baja.

En cuanto a los estudios prospectivos, dado que se trataban de series de casos sin grupo control, se consideró que la evidencia que proporcionaban es de calidad muy baja siguiendo el método GRADE. Sin embargo, se trata de estudios que alcanzaron una puntuación media de 11/18 en la escala desarrollada por el IHE y cuyo tamaño muestral fue >200 pacientes (excepto en dos series (39, 46)), sensiblemente superior a los ECAs que incluyeron <200 pacientes excepto en un caso (TRIAS HR trial)(50).

Por último, la existencia de estudios de los mismos autores o centros en series de casos prospectivas con fechas y poblaciones similares, puede indicar que exista un solapamiento de pacientes aumentando su número y, con ello, sesgando el análisis agrupado llevado a cabo. Concretamente, en las series de casos realizadas por Klomp et al. con seguimiento a 1 (49) y 3 años (54) incluyeron 174 pacientes (43%) que también fueron analizados en otros estudios: el TRIAS *Pilot Study*, el TRIAS *Program* y el HEALING IIb *Study*. Con el objetivo de minimizar este sesgo, se decidió no incluir en el análisis agregado tres de las series revisadas (34-36), ya que se trataban de los mismos pacientes incluidos en la serie multicéntrica e-HEALING *Registry* (45) cuyos resultados son analizados por subgrupos.

6.2. Discusión de resultados de seguridad

La evidencia revisada registró poca información sobre los aspectos de seguridad asociados al uso de los estent EPCC en el tratamiento de las lesiones coronarias *de novo*. Según la evidencia publicada, el estent COMBO™ y GENOUS™ serían al menos tan seguros como los DES o BMS. Se registró una tasa de complicaciones vasculares entorno al 2-3% en el ECA que compara COMBO™ vs. TAXUS (42) y no se produjeron sangrados en pacientes tratados con GENOUS™ o BMS (44). Además Boshra et al. (44) encontraron una mayor tasa de angina en pacientes tratados con BMS vs. GENOUS (p: 0,04). En el registro multicéntrico e-HEALING Registry, estudio con el mayor tamaño muestral realizado hasta el momento (n: 4939), registraron a 1 año de seguimiento una tasa de sangrado del 1,4% (0,5%-26 casos de sangrado mayor y 0,8%-40 casos de sangrado menor) y de ACV del 0,3% (16 casos). Teniendo en cuenta que este registro está realizado en pacientes que precisan de ICP en la práctica clínica, el uso de estent EPCC en el tratamiento de lesiones coronarias podría estar asociado a eventos adversos importantes aunque con una frecuencia de aparición reducida.

En dos series se registró la frecuencia de eventos adversos en determinados subgrupos de pacientes. Según la serie de casos realizada por Damman et al. registraron un mayor riesgo de sangrado en pacientes tratados con estent EPCC GENOUS™ en los que se retira la terapia a los 30 días frente a los aquellos que continúan con la doble antiagregación (2% vs. 0,2% respectivamente, $p < 0,001$)(34). El mismo grupo de trabajo analizó la influencia de la diabetes en la frecuencia de sangrado a 1 año de seguimiento, no encontrando diferencias estadísticamente significativas (1,0% diabéticos vs. 1,5% no diabéticos, $p = \text{NS}$)(36).

En el registro multicéntrico *German DES.DE Registry* realizado en 10 582 pacientes tratados con DES encontraron una tasa de sangrado mayor (no fatal) entre 0,8-1,3% al año de seguimiento y de ictus no fatal del 0,6-1,2% (no se encontraron diferencias significativas entre las cohortes de DES)(55). A pesar de que no se dispone de estudios comparativos, se podría asumir que estos resultados son similares a los registrados por los pacientes tratados con GENOUS™ en el registro e-HEALING. Aunque sería preciso disponer de ECAs que analizasen la frecuencia de eventos adversos en EPCC en comparación con otros estents en diferentes subgrupos de pacientes con el objetivo de identificar si existe subgrupos de población con mayor susceptibilidad de presentar eventos adversos.

6.3. Discusión de los resultados de efectividad

Según la evidencia publicada hasta el momento los estent EPCC GENOUS™ parecen ser dispositivos eficaces en el tratamiento de lesiones coronarias de novo, ya que presentan una tasa de mortalidad cardíaca o por todas las causas, IAM, trombosis del estent y revascularización del vaso diana similar a los DES (fundamentalmente estent liberador de paclitaxel TAXUS)(calidad de la evidencia global baja)(43, 48, 50). Sin embargo, se observó que los pacientes tratados con GENOUS™ presentan una mayor frecuencia de revascularizaciones de la lesión diana a 1 año de seguimiento en comparación con TAXUS ($p= 0,0003$)(estos resultados proceden de dos ECAs que no presentan sesgos, es decir, calidad de evidencia alta según el sistema GRADE)(48, 50). Esta diferencia no fue observada a los 2 años de seguimiento, aunque debe tenerse en cuenta que esta evidencia se extrajo de 1 ECA de calidad metodológica baja (43). El principal beneficio clínico de los estent EPCC parece residir en el menor uso de terapia antiagregante a 1, 6 y 12 meses en los pacientes tratados con este tipo de dispositivos (evidencia procedente de ECAs de calidad moderada-alta)(43, 50). Por contra en un ECA, de calidad baja, no se encontraron diferencias significativas a los 24 meses (43). Al comparar frente a los BMS, los estent EPCC mostraron unos resultados angiográficos y clínicos similares (44, 47). Cabe destacar la importante tasa de reestenosis binaria registrada en estos ECAs (35%). Debe tenerse en cuenta que la calidad de la evidencia de los ECAs que realizaron dicha comparación fue muy baja, debido fundamentalmente a la existencia de sesgos e imprecisión.

En cuanto al estent COMBO™ (42), también parece presentar una eficacia clínica similar a los estent TAXUS, ya que no se encontraron diferencias significativas en las variables evaluadas. Esta evidencia procede de un único ECA, aunque de calidad moderada. Resaltar que este ensayo no registró la tasa de uso de antiagregante plaquetario por lo que no se podrá valorar esta cuestión en pacientes tratados con COMBO™.

Al analizar la población incluida en los estudios revisados se encontraron diferencias en las características de estas en cuanto al porcentaje de diabéticos, paciente con angina inestable (SCASEST) o SCACEST, lesiones complejas como en bifurcación, entre otros aspectos que podrían influir en la tasa de eventos registrados en los estudios y por tanto explicar la imprecisión observada en las diferentes variables.

Algunos autores han propuesto una relación entre la tasa de trombosis y la presencia de diabetes. El mecanismo fisiopatológico subyacente de

la cardiopatía isquémica parece originar una mayor tasa de reestenosis en pacientes diabéticos. Este subgrupo presenta vasos de menor calibre, a menudo, una rápida progresión de la enfermedad, gran carga de aterosclerosis y una importante hiperplasia de la neoíntima, que incrementa la probabilidad de sucesivas revascularizaciones (56, 57). El grado de proliferación de la neoíntima, evaluada mediante la pérdida luminal tardía, parece ser la principal causa de reestenosis tras la implantación de los estents tanto metálicos como liberadores de fármacos (58).

Sin embargo, al analizar los estudios sobre estent EPCC no queda claro si puede existir esta asociación. Así, en el ECA realizado por Boshra et al. (44) no encontraron ningún caso de trombosis en una población con un 60% de pacientes diabéticos aproximadamente, aunque debe tenerse en cuenta que se trata del estudio de menor tamaño muestral (n: 38). Por otro lado, en el ensayo TRIAS *pilot study*, encontraron una mayor tasa de trombosis en el grupo tratado con TAXUS (4,2% vs. 0%, diferencia de riesgo= -4,2 [-8,2; 0,2]) lo cual puede estar relacionado con el porcentaje de diabéticos incluidos en el grupo GENOUS™ (14%) y TAXUS (27%) (p= 0,025).

Otro aspecto a considerar es la inclusión en el estudio de pacientes con lesiones en bifurcación. En un análisis multivariante del registro ESTROFA-2 (59), se encontró que las lesiones localizadas en bifurcaciones así como, la baja fracción de eyección del VI (FEVI<45%) y la utilización de un estent de diámetro reducido (<3 mm), son factores predictores de trombosis. Por contra, en la serie de casos realizada por Beijk et al.(51) trataron con GENOUS™ a 178 pacientes con lesiones *de novo* en bifurcación y solo registraron un caso de trombosis definitiva a 1 año de seguimiento (0,56%).

Además la bibliografía revisada muestra que la tasa de trombosis en pacientes tratado con estent EPCC con mayor riesgo de eventos adversos como aquellos que presentan SCACEST fue similar a grupos de población con angina estable. En la serie de casos realizada por Santas-Álvarez et al. (39) en 139 pacientes con SCACEST, se registró un caso de trombosis a los 7 meses de seguimiento. Chong et al. (60) también registraron 1 caso de trombosis a 2 años de seguimiento en una población de 95 pacientes con IAM. En otra serie realizada en 120 pacientes con SCASEST, se produjo un caso de trombosis durante la estancia hospitalaria y otro al mes de seguimiento, pero no se registró ningún caso nuevo a los 6 y 12 meses (46).

A pesar de la variabilidad encontrada en la población incluida en los estudios revisados, los resultados de los estents EPCC mostrados fueron similares. Sin embargo, resulta difícil estimar si los resultados clínicos de los

estents EPCC podrían estar asociados a las características de la población incluida en los estudios.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente se puede concluir que los estents EPCC presentan una utilidad clínica similar a los BMS y los DES (fundamentalmente estent TAXUS). La bibliografía revisada apunta que los pacientes tratados con estent EPCC GENOUS™ precisan de una menor duración de terapia de doble antiagregación plaquetaria, lo cual podría reducir la tasa de eventos adversos derivados del uso de estos fármacos.

6.4. Discusión de aspectos económicos y organizativos

Debido a que el coste neto de los estents EPCC es similar a los BMS y DES empleados actualmente y que su empleo en la práctica clínica no supone ningún cambio organizativo, no se prevé que existan limitaciones presupuestarias o organizativas para la implementación de estos dispositivos en el SNS.

6.5. Limitaciones de la revisión sistemática

Finalmente debe tenerse en cuenta que la presente revisión puede presentar una posible falta de aplicabilidad de los resultados mostrados.

Además el empleo de DES de 1ª generación como comparador podría no ser el más adecuado. En el registro multicéntrico SCAAR se puso de manifiesto la superioridad de los DES de 2ª generación sobre los de 1ª (menor riesgo de reestenosis, trombosis del estent y mortalidad)(19). Por lo que emplear los DES de 1ª generación como comparador de los estents EPCC podría haber sesgado los resultados clínicos de estos. Sin embargo, cabe destacar que en una comunicación a congreso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados clínicos a 1 año entre pacientes con SCACEST tratados con EPCC y DES de 1ª o 2ª generación (63).

En la mayoría de los estudios la versión de estent GENOUS™ analizado es el de acero inoxidable L316. Sin embargo, en la actualidad está disponible el estent GENOUS™ de cromo-cobalto que presenta un menor porcentaje de níquel y no contiene molibdeno consiguiendo de este modo un menor grosor. Estas diferencias podrían afectar a la formación de la neoíntima y

por tanto a los resultados clínicos obtenidos. De hecho, los ECAs ISAR-STEREO (61, 62) encontraron una reducción significativa de la reestenosis angiográfica (diámetro de la reestenosis $\geq 50\%$) o la revascularización (debida a isquemia relacionada con reestenosis), independientemente del diseño del dispositivo empleado cuando se emplean estructuras más finas.

7. Conclusiones

- La evidencia existente sobre estent EPCC debe interpretarse con cautela debido a que la calidad global fue moderada en la comparación COMBO™ vs. TAXUS, baja en GENOUS™ vs. DES (fundamentalmente TAXUS) o muy baja cuando se compara el estent GENOUS™ frente a BMS. En el caso de la series de casos, se centraron en el estent GENOUS™ y su calidad fue muy baja.
- La tasa de complicaciones como sangrado, disección, complicaciones vasculares, angina, ACV registradas en los estudios revisados fue reducida. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que solo 2 ECA y 4 series de casos valoraron la seguridad de los estents EPCC.
- En cuanto a la efectividad, la evidencia revisada apunta que la tasa de mortalidad (cardíaca o por todas las causas), IAM, trombosis, reestenosis, revascularización es similar a los BMS o DES de 1ª generación.
- Los estent EPCC parecen tener una utilidad clínica similar en comparación con los BMS y los DES (fundamentalmente estent liberador de paclitaxel TAXUS de 1ª generación). La principal ventaja que podrían presentar los estent EPCC GENUOS™ es la reducción del número de pacientes (mayoritariamente con cardiopatía isquémica estable) que precisan terapia antiagregante de larga duración tras la implantación del dispositivo. Este aspecto no fue valorado en pacientes tratados con COMBO™.
- La principal limitación de la bibliografía publicada sobre los estents EPCC es que el grupo comparador empleado fueron los DES de 1ª generación o BMS, cuya eficacia clínica ha sido superada por los DES de 2ª generación.
- No se ha localizado ningún estudio de evaluación económica de los estents EPCC. El coste neto de los estents EPCC podría ser similar a los BMS y DES empleados actualmente y su empleo en la práctica clínica no supone ningún cambio organizativo, por lo que no se prevé que existan aspectos presupuestarios u organizativas que puedan ser determinantes para la implementación de estos dispositivos en el SNS.

8. Bibliografía

1. De Dios Pérez S, Granda Nistal C, De Lagarde Sebastián M. Capítulo 22. Cardiopatía isquémica. En: Aguilar Rodríguez F, Bisbal Prado O, Gómez Cuervo C, De Lagarde Sebastián M, Maestro de la Calle G, Pérez-Jacoiste Asín MA, editors. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica Hospital Universitario 12 de Octubre 7ª Edición. Madrid: Merck Sharp & Dohme Corp; 2012.
2. Antman EM, Selwyn AP, Braunwald E, Loscalzo J. Capítulo 237. Cardiopatía isquémica. En: The McGraw-Hill Companies editores. HARRISON Principios de Medicina Interna (17ª Edición) [Internet]. [Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/popup.aspx?aID=3733915&print=yes>].
3. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003.
4. Antman EM, Loscalzo J. Capítulo 293. Ischemic Heart Disease. 2015. En: Companies TM-H editores. Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]. 2015 19ª Edition. [abril 2016]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/mergullador.sergas.es:2048/book.aspx?bookID=1130>.
5. Organización Mundial de la Salud. Estimadores de salud mundiales. Estadísticas de salud y sistemas de información. Informes de carga de enfermedad 2000-2012 [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [citado abril 2016]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J.37(3):267-315.
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DEJ, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of

ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe A, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
9. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341-81.
10. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart*. 2010;96(14):1095-101.
11. Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: Revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:5-15.
12. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics [Internet]. Brussels: European Heart Network, European Society of Cardiology (ESC); 2012 [citado]. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
13. Informe sobre la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular en España [Internet] Sociedad Española de Cardiología; 2009 [citado abril 2016]. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/libros-multimedia/biblioteca-virtual/informe-de-la-enfermedades-cardiovascular-en-espana-2009/188-informe-sobre-la-tasa-de-mortalidad-por-enfermedad-cardiovascular-en-espana>
14. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.

15. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T. Guía de práctica clínica sobre la revascularización miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1485.e1-e76.
16. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):574-651.
17. Serruys P, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
18. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-91.
19. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33(5):606-13.
20. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(2):165-71.
21. Kleber FX, Mathey DG, Rittger H, Scheller B, German Drug-eluting Balloon Consensus Group. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *Eurointervention*. 2011;4(Suppl K):K125-8.
22. García Del Blanco B, Hernández Hernández F, Rumoroso Cuevas JR, Trillo Nouche R. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 24th Official Report of the Spanish Society of

Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2014). *Rev Esp Cardiol* 2015;68(12):1154-64.

23. OrbusNeich. Our Products [Internet]. Wanchai, Hong Kong: OrbusNeich; 2016 [citado mayo 2016]. Disponible en: <https://www.orbusneich.com/en/products/our-products>
24. Woudstra P, de Winter RJ, Beijk MA. Next-generation DES: the COMBO dual therapy stent with Genous endothelial progenitor capturing technology and an abluminal sirolimus matrix. *Expert Rev Med Devices*. 2014;11(2):121-35.
25. Klomp M, Beijk MA, de Winter RJ. Genous endothelial progenitor cell-capturing stent system: a novel stent technology. *Expert Rev Med Devices*. 6(4):365-75.
26. Larsen K, Cheng C, Tempel D, Parker S, Yazdani S, den Dekker WK, et al. Capture of circulatory endothelial progenitor cells and accelerated re-endothelialization of a bio-engineered stent in human ex vivo shunt and rabbit denudation model. *Eur Heart J*. 2012;33(1):120-8.
27. Barbosa Lorenzo R, Atienza Merino G. Estents capturadores de células progenitoras de endotelio en el tratamiento de estenosis coronarias. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2015. (Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas. Contrato N°.: CT2015/01.
28. The GRADE working group. GRADE guidelines - best practices using the GRADE framework [Internet]; 2013 [citado mayo 2016]. Disponible en: http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm.
29. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
31. Centro Cochrane Iberoamericano t. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, version 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [citado mayo 2016]. Disponible

en: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf

32. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton [AB]: Institute of Health Economics; 2012.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):158-72.
34. Damman P, Klomp M, Silber S, Beijk MA, Ribeiro EE, Suryapranata H, et al. Duration of dual antiplatelet therapy and outcomes after coronary stenting with the Genous™ bio-engineered R stent™ in patients from the e-HEALING registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79(2):243-52.
35. Klomp M, Damman P, Beijk MA, Silber S, Grisold M, Ribeiro EE, et al. Applying the National Institute for Clinical Excellence criteria to patients treated with the Genous™ Bio-engineered R stent™: a sub-study of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry. *Heart Vessels*. 2012;27(4):360-9.
36. Damman P, Klomp M, Beijk MA, Silber S, Grisold M, Ribeiro EE, et al. Twelve-month outcomes after coronary stenting with the Genous™ bio-engineered R Stent™ in diabetic patients from the e-HEALING registry. *J Interv Cardiol*. 2011;24(4):285-94.
37. Pereira-da-Silva T, Bernardes L, Cacela D, Fiarresga A, Sousa L, Patricio L, et al. Safety and effectiveness of the Genous endothelial progenitor cell-capture stent: follow-up to 5 years. *J Invasive Cardiol*. 2013 Dec;25(12):666-9. PubMed PMID: 24296387.
38. Cassese S, Galasso G, Sciahbasi A, Scacciatella P, Muçaj A, Piccolo R, et al. Antiplatelet therapy after Genous EPC-capturing coronary stent implantation: the ARGENTO study: a prospective, multicenter registry. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):757-61.
39. Santas-Alvarez M, Lopez-Otero D, A.B. C-A, Souto-Castro P, Trillo-Nouche R. Seguridad y eficacia del stent capturador de células progenitoras de endotelio en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Estudio GENIA. *Cartas científicas/Rev Esp Cardiol*. 2012;65(7):669-77.

40. IQWiG. Antikörperbeschichtete, medikamentenfreisetzende stents zur behandlung von koronargefäßstenosen. [Antibody-coated drug-eluting stents for treatment of coronary artery stenosis]. Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2015. (IQWiG-Berichte 326).
41. Liu W, Peng Y, Wu B, Li Q, Chai H, Ren X, et al. A meta-analysis of the impact of EPC capture stent on the clinical outcomes in patients with coronary artery disease. *J Interv Cardiol.* 2013;26(3):228-38.
42. Haude M, Lee SW, Worthley SG, Silber S, Verheye S, Erbs S, et al. The REMEDEE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(4):334-43.
43. Beijk MA, Klomp M, van Geloven N, Koch KT, Henriques JP, Baan J, et al. Two-year follow-up of the Genous™ endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberté stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: a randomized, single-center, pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(2):189-95.
44. Boshra H, Hady YA, El-Naggar W, Medhat M. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for instent restenosis and thrombosis. *heart Mirror Journal.* 2011;5(1).
45. Silber S, Damman P, Klomp M, Beijk MA, Grisold M, Ribeiro EE, et al. Clinical results after coronary stenting with the Genous™ Bio-engineered R stent™: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry. *EuroIntervention.* 2011;6(7):819-25.
46. Co M, Tay E, Lee CH, Poh KK, Low A, Lim J, et al. Use of endothelial progenitor cell capture stent (Genous Bio-Engineered R Stent) during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: intermediate- to long-term clinical follow-up. *Am Heart J.* 2008;155(1):128-32.
47. Bystron M, Cervinka P, Spacek R, Kvasnák M, Jakabcin J, Cervinková M, et al. Randomized comparison of endothelial progenitor cells capture stent versus cobalt-chromium stent for treatment of ST-elevation myocardial infarction. Six-month clinical, angiographic, and IVUS follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 76(5):627-31.

48. Beijk MA, Klomp M, Verouden NJ, van Geloven N, Koch KT, Henriques JP, et al. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1055-64.
49. Klomp M, Beijk MA, Tijssen JG, de Winter RJ. One-year clinical outcome in an unselected patient population treated with the Genous™ endothelial progenitor cell capturing stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(6):809-17.
50. Klomp M, Beijk MA, Varma C, Koolen JJ, Teiger E, Richardt G, et al. 1-year outcome of TRIAS HR (TRI-stent adjudication study-high risk of restenosis) a multicenter, randomized trial comparing genous endothelial progenitor cell capturing stents with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(8):896-904.
51. Beijk MA, Klomp M, Koch KT, Henriques JP, Vis MM, Baan JJ, et al. One-year clinical outcome after provisional T-stenting for bifurcation lesions with the endothelial progenitor cell capturing stent compared with the bare-metal stent. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):525-31.
52. Servicio de Farmacia Hospital Valle de Hebrón de Barcelona. Selección de nuevos stents intracoronarios: Endeavor® (zotarolimus) y Genous® (anticuerpos anti-CD34). Profilaxis de la reestenosis tras una Intervención coronaria [Internet]. Barcelona; 2007 [citado julio 2016]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/ZOTAROLIMUS_ACaCD34_huvh_03_07.pdf
53. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2016. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias).
54. Klomp M, Beijk MA, Damman P, Woudstra P, Koch KT, Tijssen JG, et al. Three-year clinical follow-up of an unselected patient population treated with the genous endothelial progenitor cell capturing stent. *J Interv Cardiol*. 2011;24(5):442-9.
55. Akin I, Hochadel M, Abdel-Wahab M, Senges J, Richardt G, Schneider S, et al. Clinical outcomes of different first- and second-generation drug-eluting stents in routine clinical practice: results from the prospective

- multicenter German DES.DE registry. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(5):371-81.
56. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med.* 2003;139(10):824-34.
 57. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):643-56.
 58. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation.* 2005;111(25):3435-42.
 59. De la Torre Hernández JM, Alfonso F, Gimeno F, Diarte JA, Lopez-Palop R, Pérez de Prado A, et al. Thrombosis of second-generation drug-eluting stents in real practice results from the multicenter Spanish registry ESTROFA-2 (Estudio Español Sobre Trombosis de Stents Farmacoactivos de Segunda Generacion-2). *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(9):911-9.
 60. Chong E, Poh KK, Liang S, Lee RC, Low A, Teo SG, et al. Two-year clinical registry follow-up of endothelial progenitor cell capture stent versus sirolimus-eluting bioabsorbable polymer-coated stent versus bare metal stents in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2010;23(2):101-8.
 61. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation.* 2001;103(23):2816-21.
 62. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(8):1288-8.
 63. Lee K, Ahn TH, Suh SY, Kang WC, Han SH, Shin EK. Six types of drug-eluting stents show the similar clinical outcomes for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2013;34:556.

Anexos

Anexo I. Clasificación ACC/ AHA de lesiones coronarias

Lesiones Tipo A (éxito procedimiento elevado, 85%; riesgo bajo)
• Discreta (<10 mm de longitud)
• Concéntrica
• Fácilmente accesible
• Segmento no angulado <45°
• Contorno liso
• Poca o ninguna calcificación
• No oclusión total
• Localización no ostial
• No involucra una rama mayor
Lesiones Tipo B (éxito del procedimiento moderado, 60-85%; riesgo medio)
• Tubulares (10-20 mm de longitud)
• Excéntrica
• Moderada tortuosidad en sector proximal
• Moderadamente angulado 45-90°
• Contorno irregular
• Moderada o severa calcificación
• Oclusión total de menos de 3 meses
• Localización ostial
• Lesiones en bifurcación que requieren 2 guías
• Trombo presente

- Estas se subdividen en B1 cuando solo presentan una de las características y B2 cuando presentan dos o más.

Lesiones Tipo C (éxito del procedimiento bajo, 60%; riesgo elevado)

- Difusas (>20 mm de longitud)
- Excesiva tortuosidad en el segmento proximal
- Segmentos extremadamente angulados >90°
- Oclusión total de más de 3 meses
- Imposibilidad de proteger las ramas laterales mayores
- Injertos venosos degradados con lesiones friables

Anexo II. Estrategias de búsqueda

Anexo II.I. Estrategias de seguridad y eficacia/efectividad

Health Technology Assessment (CRD Database)

Línea	Estrategia	Ítems
1	(Stent) OR (Stents)	1241
2	(Antibody) OR (Antibodies) OR (Cell-capture)	1948
3	(Combo) OR (Genous)	9
4	#2 OR #3	1956
5	#1 AND #4	32
6	(Coronary) OR (Coronaries) OR (Cardiopathy)	3422
7	(Cardiovascular) OR (Vascular) OR (Heart)	8430
8	(Cardiopathies) OR (Cardiomyopathy) OR (Arterial)	1214
9	#6 OR #7 OR #8	10190
10	#5 AND #9	31
11	(Endothelial) OR (Endothelium) OR (Endothelization)	280
12	(Reendothelization) OR (Re-endothelization)	0
13	#11 OR #12	280
14	#10 AND #13	1

Cochrane

Línea	Estrategia	Ítems
1	Stent or Stents:ti,ab,kw	
2	Antibody or Antibodies or Cell-capture or Combo or Genous:ti,ab,kw	
3	#1 and #2	
4	Coronary or Coronaries or Cardiopathy or Cardiovascular or Vascular or Heart or Cardiopathies or Cardiomyopathy or Arterial:ti,ab,kw	
5	#3 and #4	
6	Endothelial or Endothelium or Endothelization or Reendothelization or Re-endothelization:ti,ab,kw	
7	#5 and #6	27

PubMed

Línea	Estrategia	Ítems
7	Search #5 AND #6	<u>155</u>
6	Search "Endothelial" [TW] OR " Endothelium" [TW] OR "Endothelization" [TW] OR "Reendothelization" [TW] OR "Re-endothelization" [TW]	284946
5	Search #3 AND #4	<u>896</u>
4	Search "Coronary" [TW] OR "Coronaries" [TW] OR "Cardiopathy" [TW] OR "Cardiopathies" [TW] OR "Cardiomyopathy" [TW] OR "Arterial" [TW] OR "Cardiovascular" [TW] OR "Vascular" [TW] OR "Heart" [TW]	<u>2097891</u>
3	Search #1 AND #2	<u>1034</u>
2	Search "Antibody" [TW] OR "Antibodies" [TW] OR "Combo" [TW] OR "Genous" [TW] OR "Cell-capture" [TW]	<u>982728</u>
1	Search "Stent"[TW] OR "Stents"[TW]	<u>73492</u>

EMBASE

Línea	Estrategia	Ítems
1	(Stent or Stents).ti,ab,kw.	
2	(Antibody or Antibodies or Cell-capture or Combo or Genous).ti,ab,kw.	
3	1 and 2	
4	(Coronary or Coronaries or Cardiopathy or Cardiovascular or Vascular or Heart or Cardiopathies or Cardiomyopathy or Arterial).ti,ab,kw.	
5	3 and 4	
6	(Endothelial or Endothelium or Endothelization or Reendothelization or Re-endothelization).ti,ab,kw.	
7	5 and 6	213

ISI Web of Knowledge

Línea	Estrategia	Ítems
7	#6 AND #5	196
6	TS=(Endothelial or Endothelium or Endothelization or Reendothelization or Re-endothelization)	369.096
5	#4 AND #3	456
4	TS=(Coronary or Coronaries or Cardiopathy or Cardiovascular or Vascular or Heart or Cardiopathies or Cardiomyopathy or Arterial).	1.705.538
3	#2 AND #1	588
2	TS=(Antibody or Antibodies or Cell-capture or Combo or Genous)	754.965
1	TS=(Stent or Stents)	74.865

Anexo II.II. Estrategias de evaluación económica

PubMed

Línea	Estrategia	Ítems
5	Search #3 AND #4	68
4	Search "Models, Economic"[Mesh] OR "Monte Carlo Method"[Mesh] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics"[Mesh] OR "Decision Trees"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Budgets"[Mesh] OR econom*[TW] OR cba[TW] OR cea[TW] OR cua[TW] OR markov*[TW] OR (monte[TW] AND carlo[TW]) OR (decision[TW] AND (tree* OR analys*[TW])) OR (cost[TW] OR costs[TW] OR costing*[TW] OR costly[TW] OR costed[TW]) OR (price*[TW] OR pricing*[TW] OR budget*[TW] OR expenditure*[TW])	1209116
3	Search #1 AND #2	1081
2	Search "Antibody"[TW] OR "Antibodies"[TW] OR "Cell-capture"[TW] OR "Combo"[TW] OR "Genous"[TW]	1024067
1	Search "Stent"[TW] OR "Stents"[TW]	80992

EMBASE

Línea	Estrategia	Ítems
1	(stent or stents).sh,ab,kw,tw.	116533
2	(Antibody or Antibodies or Cell-capture or cell capture or Combo or Genous).sh,ab,kw,tw.	595012
3	1 and 2	116533
4	Economics/	139740
5	"Costs and Cost Analysis"/	23990
6	Economics, Medical/	16775
7	Economics, Hospital/	17734
8	Budgets/	15644
9	Models, Economic/	117183

Línea	Estrategia	Ítems
10	Markov Chains/	51365
11	Monte Carlo Method/	26375
12	Decision Trees/	6060
13	econom\$.tw.	206634
14	cba.tw.	5593
15	cea.tw.	19426
16	cua.tw.	862
17	markov\$.tw.	18787
18	(monte adj carlo).tw.	29623
19	(decision adj3 (tree\$ or analys\$)).tw.	12519
20	(cost or costs or costing\$ or costly or costed).tw.	436432
21	(price\$ or pricing\$).tw.	31643
22	budget\$.tw.	21331
23	expenditure\$.tw.	43253
24	(value adj3 (money or monetary)).tw.	2068
25	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	959449
26	3 and 25	23

ISI Web of Knowledge

Línea	Estrategia	Ítems
# 7	#6 AND #5	196
# 6	TS=(Endothelial or Endothelium or Endothelization or Reendothelization or Re-endothelization)	369.096
# 5	#4 AND #3	456
# 4	TS=(Coronary or Coronaries or Cardiopathy or Cardiovascular or Vascular or Heart or Cardiopathies or Cardiomyopathy or Arterial).	1.705.538
# 3	#2 AND #1	588
# 2	TS=(Antibody or Antibodies or Cell-capture or Combo or Genous)	754.965
# 1	TS=(Stent or Stents)	74.865

Anexo III. Sistema GRADE

Nivel de evidencia	
Alta	Es muy improbable que las investigaciones adicionales modifiquen la certidumbre con respecto al cálculo del efecto.
Moderada	Probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la incertidumbre con respecto al cálculo del efecto, y pueden modificarlo.
Baja	Muy probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la certidumbre con respecto al cálculo del efecto, y es posible que lo modifiquen.
Muy baja	Cualquier cálculo del efecto es muy dudoso.
Fuerza de recomendación	
Débil	Es débil a favor, cuando se concluye que los efectos beneficiosos de llevar a cabo la recomendación probablemente superan los perjudiciales, aunque no está completamente seguro. En cambio es débil en contra, cuando los efectos adversos probablemente superan a los beneficios.
Fuerte	Se confía en que los efectos beneficiosos superan los perjudiciales o viceversa, que los daños superen a los beneficios. En el primer caso la recomendación es fuerte a favor. En el segundo fuerte en contra.
Fuente: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64 (4):401-6. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines:14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. 2013; 66 (7): 719-25	
Factores que permiten bajar la calidad de la evidencia (ECAs)	
Limitaciones en el diseño o ejecución de los estudios	↓ 1 ó 2 grados
Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios	↓ 1 ó 2 grados
Disponibilidad de evidencia indirecta	↓ 1 ó 2 grados
Imprecisión de los estimadores del efecto	↓ 1 ó 2 grados
Sesgo de publicación	↓ 1 grado
Factores que permiten aumentar la calidad de la evidencia (Observacionales)	
Magnitud del efecto importante	↑ 1 ó 2 grados
Gradiente dosis-respuesta relevante	↑ 1 grado
Impacto de las variables plausibles de confusión	↑ 1 grado
Fuentes: -Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64(4):401-6. -Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013 (citado 7 octubre 2014). Disponible en: www.guidelinedevelopment.org/handbook .	

Anexo IV. Artículos excluidos

Referencia bibliográfica	Razón de exclusión
IQWiG. Antikörperbeschichtete, medikamentenfreisetzende stents zur behandlung von koronargefäßstenosen. [Antibody-coated drug-eluting stents for treatment of coronary artery stenosis] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 326. 2015	Informe publicado en alemán.
Choi WG, Kim SH, Yoon HS, Lee EJ, Kim DW. Impact of an endothelial progenitor cell capturing stent on coronary microvascular function: comparison with drug-eluting stents. Korean J Intern Med. 2015; 30(1):42-8.	Solo se recogen resultados angiográficos de la implantación del estent EPCC GENOUS™. Además el tamaño muestral es inferior al fijado.
den Dekker WK, Houtgraaf JH, Rowland SM, Ligtenberg E, de Boer SP, de Jong R, de Winter RJ, den Heijer P, Zijlstra F, Serruys PW, Cheng C, Duckers HJ. Efficiency of statin treatment on EPC recruitment depends on baseline EPC titer and does not improve angiographic outcome in coronary artery disease patients treated with the Genous stent. Cell Transplant. 2014;23(12):1525-35	Los resultados no responden al objetivo de la presente revisión. Además solo se recogen resultados angiográficos de la implantación del estent EPCC GENOUS™ y el tamaño muestral inferior en los criterios de selección de estudios.
Liu W, Peng Y, Wu B, Li Q, Chai H, Ren X, Wang X, Zhao Z, Chen M, Huang DJ. A meta-analysis of the impact of EPC capture stent on the clinical outcomes in patients with coronary artery disease. J Interv Cardiol. 2013; 26(3):228-38	Se realiza un metaanálisis de estudios de diferentes periodos de seguimiento
den Dekker WK, Houtgraaf JH, Onuma Y, Benit E, de Winter RJ, Wijns W, Grisold M, Verheye S, Silber S, Teiger E, Rowland SM, Ligtenberg E, Hill J, Wiemer M, den Heijer P, Rensing BJ, Channon KM, Serruys PW, Duckers HJ. Final results of the HEALING IIB trial to evaluate a bio-engineered CD34 antibody coated stent (Genous™Stent) designed to promote vascular healing by capture of circulating endothelial progenitor cells in CAD patients. Atherosclerosis. 2011;219(1):245-52.	Solo se recogen resultados angiográficos de la implantación del estent EPCC GENOUS™. Además el tamaño muestral inferior al fijado en la presente revisión.
Sangiorgi GM, Morice MC, Bramucci E, Ferlini M, Grinfeld L, Petronio AS, Pierli C, Iadanza A, Biondi-Zoccai G, Colombo A. Evaluating the safety of very short-term (10 days) dual antiplatelet therapy after Genous™ bio-engineered R stent™ implantation: the multicentre pilot Genous trial. EuroIntervention. 2011;7(7):813-9	El tamaño muestral inferior al fijado en los criterios de selección de estudios de la presente revisión.
Klomp M, Beijk MA, Tijssen JG, de Winter RJ. Significant intimal hyperplasia regression between 6 and 18 months following Genous™ endothelial progenitor cell capturing stent placement. Int J Cardiol. 2011;147(2):289-91.	Solo se recogen resultados angiográficos de la implantación del estent EPCC GENOUS™. Además el tamaño muestral inferior al fijado en la presente revisión.

Referencia bibliográfica	Razón de exclusión
Miglionico M, Patti G, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Percutaneous coronary intervention utilizing a new endothelial progenitor cells antibody-coated stent: a prospective single-center registry in high-risk patients. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 2008;71(5):600-4.	El tamaño muestral inferior al fijado en los criterios de selección de estudios de la presente revisión.
Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, Regar E, de Feyter PJ, Davis HR, Rowland S, Kutryk MJ. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2005; 45(10):1574-9	El tamaño muestral inferior al fijado en la presente revisión.
Piscione F, Cassese S, Galasso G, Cirillo P, Esposito G, Rapacciuolo A, Leosco D, Piccolo R, De Rosa R, Chiariello M. A new approach to percutaneous coronary revascularization in patients requiring undeferrable non-cardiac surgery. <i>Int J Cardiol.</i> 2011;146(3):399-403	El tamaño muestral inferior al fijado en la presente revisión. Además el objetivo del estudio es determinar el impacto clínico de la suspensión de la doble terapia antiagregante pocos días después de la ICP e implantación del estent EPCC.
Low AF, Lee CH, Teo SG, Chan MY, Tay E, Lee YP, Chong E, Co M, Tin Hay E, Lim YT, Tan HC. Effectiveness and safety of the genous endothelial progenitor cell-capture stent in acute ST-elevation myocardial infarction. <i>Am J Cardiol.</i> 2011 15;108(2):202-5	El tamaño muestral inferior al fijado en la presente revisión.

Anexo V. Tablas de evidencia

Anexo. V.I. ECAs que evalúan la seguridad y eficacia de los estents EPCC

Haude et al./2013 (REMEDEE Trial)							
Características del estudio	Características población	Resultados					
<p>Diseño: ECA simple ciego multicéntrico Australia, Europa y Pacífico asiático N pacientes: 183 Intervención: estent COMBO™: 124 pacientes Comparador: estent liberador de paclitaxel (TAXUS Liberté): 59 pacientes Seguimiento: a los 30 días, 9 y 12 meses Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 18 y ≤ 80 años con isquemia miocárdica debida a estenosis ≥ 50% de lesión única <i>de novo</i> con longitud ≤ 20 mm en arteria nativa. Los pacientes deben ser candidatos a cirugía <i>by-pass</i> y estar dispuestos a seguir terapia de doble antiagregante durante un mínimo de 6 meses Pérdidas: a los 9 meses, Combo® 12% (n=15); Taxus® 12% (n=7) Conflictos de interés: la empresa fabricante (OrbusNeich) patrocinó el estudio, apoyó financieramente a varios autores y proporcionó los estents.</p>	<p>Sexo (% hombres): 71,8% Combo y 71,2% TAXUS Edad (años)(media±DE): 64,2±9,5 Combo y 64±10,5 TAXUS Factores de riesgo (% pacientes): -Historia de hipertensión: 80,6% Combo y 76,3% TAXUS -Historia de hiperlipidemia: 82% Combo y 72,9% TAXUS -Fumadores: 57% Combo y 47% TAXUS -Diabetes: 33% Combo y 37% TAXUS -Historia de IAM previo: 25% Combo y 27% TAXUS -Historia de ICP previa: 23% Combo y 20% TAXUS Tipo de cardiopatía (% pacientes): -Angina estable y silente: 83,9% Combo y 83% TAXUS -Angina inestable: 16% Combo y 16,9% TAXUS Tipo de lesión (clasificación ACC/AHA): tipo C: 9,7% Combo y 10,2% TAXUS No hubo diferencias estadísticamente significativa</p>	CLÍNICOS					
		VARIABLE	Combo n (%)	TAXUS n (%)	Cociente de riesgos (HR, hazard risk) o Diferencia de medias (DM) (IC95%)	P	
		Mortalidad por todas las causas	30 días	0	0	NA*	NA
			12 meses	2 (1,6)	0	NA	0,33
		Mortalidad cardíaca	30 días	0	0	NA	NA
			12 meses	1 (0,8)	0	NA	0,49
		IAM		3 (2,4)	1 (1,7)	1,44 (0,15-13,83)	0,75
		Onda Q	30 días	0	0	NA	NA
			12 meses	0	0	NA	NA
		No onda Q	30 días	3 (2,4)	1 (1,7)	1,44 (0,15-13,83)	0,75
			12 meses	3 (2,4)	1 (1,7)	1,44 (0,15-13,83)	0,75
		Trombosis del estent (definitiva/probable)	30 días	0	0	NA	NA
			12 meses	0	0	NA	NA
		Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	30 días	3 (2,4)	1 (1,7)	1,44 (0,15-13,83)	0,75
			12 meses	11 (8,9)	6 (10,2)	0,88 (0,32-2,37)	0,80
		Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	30 días	3 (2,4)	1 (1,7)	1,44 (0,15-13,83)	0,75
			12 meses	13 (10,5)	7 (11,9)	0,90 (0,36-2,24)	0,81
		Éxito del procedimiento		96,8	98,3	1,02 (0,97-1,06)	1,00
		Complicaciones vasculares		3 (2,4)	2 (3,4)	0,71 (0,12-4,16)	0,66
		MACE (muerte, IAM, CABG urgente o TLR debido a ICP repetida o CABG)		11 (8,9)	6 (10,2)	0,88 (0,32- 2,37)	0,80
		ANGIOGRÁFICOS (9 meses)(n: 109 Combo; n: 52 TAXUS)					
		Re-estenosis binaria	Estent	6 (5,5)	5 (9,6)	-4,1 (-14,7 a 6,5)	0,34
			Segmento	9 (8,3)	7(13,5)	-5,2 (-17,3 a 6,9)	0,30
Pérdida luminal tardía	Estent	0,39±0,45	0,44±0,56	-0,5 (-0,21 a 0,11)	0,57		
	Segmento	0,27±0,46	0,41±0,54	-0,14 (-0,30 a 0,02)	0,08		
*NA: no aplicable							

Beijk et al. /2011 (TRIAS pilot study)							
Características estudio	Características población	Resultados					
<p>Diseño: ECA simple ciego Países Bajos</p> <p>N pacientes: 193</p> <p>Intervención: Genous® n pacientes: 98</p> <p>Comparador: TAXUS Liberté® n pacientes: 95</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con lesiones <i>de novo</i> con alto riesgo de reestenosis si cumple alguno de los siguientes criterios: -oclusión crónica totalmente -longitud estenosis ≥ 23 mm -diámetro vaso lesionado ≤ 2,8 mm -paciente diabético</p> <p>Criterios de exclusión: IAM sin elevación del segmento ST en 72 horas previas, arritmia ventricular inestable, insuficiencia renal severa (creatinina sérica >200 µg/L), insuficiencia hepática, hipertensión severa (PAS >180mmHg o PAD<100 mmHg), tratamiento con terapia antisupresora, enfermedad autoinmune, previa administración de terapia anticuerpos, contraindicación de fármaco relacionado con el estudio, etc.</p> <p>Seguimiento: 30 días, 6 meses, 1 y 2 años</p>	<p>Sexo (% hombres): 73% Genous, 74% TAXUS</p> <p>Edad (años)(media±DE): 62±10 Genous, 63±11 TAXUS</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión: 46% Genous, 56% TAXUS - Diabetes: 14% Genous, 27% TAXUS - Fumadores: 33% Genous, 32% TAXUS - Hiperlipidemia: 63% Genous, 53% TAXUS - Historia de ICP previa: 26% Genous, 25% TAXUS - Historia de IAM previo: 38% Genous, 41% TAXUS - CABG previa: 3% Genous, 3% TAXUS <p>Tipo de cardiopatía (% pacientes): -Angina estable: 82% Genous y 85% TAXUS -Angina inestable: 18% Genous y 15% TAXUS</p> <p>Tipo de lesión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clasificación ACC-AHA (B2 y C): 92% Genous, 87% TAXUS - Lesiones bifurcadas: 17% Genous, 18% TAXUS 	CLÍNICOS (2 años)					
				VARIABLE	Genous n (%)	TAXUS n (%)	Diferencia de riesgo (IC95%)*
				Éxito del procedimiento	98%	99%	-
				Mortalidad cardíaca	1 (1,0)	0	1,0 (-1,0 a -3,0)
				Mortalidad por todas las causas	5 (4,1)	4 (4,2)	-0,1 (-5,8 a -5,5)
		IAM	Periprocedimiento	3 (3,1)	2 (2,1)	1,0 (-3,5 a -5,4)	
			Espontáneo	0	4 (4,2)	-4,2 (-8,2 a -0,2)	
		Revascularización de lesión diana (TLR)		Percutánea	14 (15,3)	11 (11,6)	2,7 (-6,7 a -12,2)
		Quirúrgica		1 (1,0)	1 (1,1)	-0,1 (-2,9 a -2,8)	
		Revascularización de vaso diana (TVR)		Percutánea	0	2 (2,1)	-2,1 (-5,0 a -0,8)
Quirúrgica		2 (2,0)	0	2,0 (-0,8 a -4,8)			
Trombosis del estent (definitiva)			0	4 (4,2)	-4,2 (-8,2 a -0,2)		
MACE (muerte cardíaca, IAM y TLR)			18 (18,4)	13 (13,7)	4,7 (-5,6 a -15,0)		
<p>*No se indica la significación estadística En el grupo Genous, fueron tratadas 18 lesiones de bajo riesgo, 5 de ellas con BMS. En el grupo TAXUS, fueron tratadas 17 lesiones de bajo riesgo, 8 de ellas con BMS.</p>							
Terapia doble antiagregante							
	Genous (% pacientes)	TAXUS (% pacientes)					
1 mes	89,8	98,8					
6 meses	61,2	87,4					
1 año	32,7	56,8					
2 años	13,3	22,1					

Klomp et al. /2011 (TRIAS HR trial)																													
Características estudio	Características población	Resultados																											
<p>Diseño: ECA simple ciego multicéntrico Países Bajos, Reino Unido, Francia y Alemania</p> <p>N pacientes: 622</p> <p>Intervención: Genous® (n: 304)</p> <p>Comparador: estent liberador de fármaco-DES (n: 318) TAXUS-paclitaxel-192 pacientes, Cypher-sirolimus-44 pacientes, XIENCE V-everolimus-16 pacientes y Endeavor-zotarolimus-50 pacientes. Los restantes 12 pacientes recibieron una combinación de diferentes tipos de estents</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con lesiones de <i>novo</i> con alto riesgo de reestenosis si cumple alguno de los criterios: -oclusión crónica totalmente -longitud estenosis ≥ 20 mm -diámetro vaso lesionado $\leq 2,8$ mm -paciente diabético</p> <p>Criterios de exclusión: enfermedad en principal izquierda, lesiones bifurcadas con una rama lateral de diámetro $\geq 2,0$ mm, lesión reestenótica, injertos o lesiones distales al injerto, IAM previo, insuficiencia renal, hipersensibilidad o contraindicación conocida a aspirina, heparina o clopidogrel, etc.</p> <p>Seguimiento: 1, 6 y 12 meses El estudio fue detenido cuando se reclutó el 50% de los pacientes previstos (seguimiento medio: 8,5 meses) debido a una elevada TLR en grupo Genous en comparación con DES</p>	<p>Sexo (% hombres): 74% Genous, 70% DES</p> <p>Edad (años)(media\pmDE): 64\pm11 Genous, 66\pm9 DES</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: 74% Genous, 70% DES • Diabetes: 46% Genous, 47% DES • Fumadores: 21% Genous, 15% DES • Hipercolesterolemia: 72% Genous, 68% DES • Historia de ICP previo: 28% Genous, 25% DES • Historia de IAM previo: 34% Genous, 34% DES • Historia de CABG: 7% Genous, 6% DES <p>Tipo de cardiopatía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina estable o ausencia de dolor anginoso: 72% Genous, 72% DES • Angina inestable: 14% Genous, 12% DES <p>Tipo de lesión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación ACC-AHA B2 y C: 65% Genous, 66% DES <p>No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos</p>	<p>Resultados</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">CLINICOS (1 año)*</th> </tr> <tr> <th>VARIABLE</th> <th>Genous n (%)</th> <th>DES n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad cardíaca</td> <td>6 (2,0)</td> <td>3 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>8 (2,6)</td> <td>4 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>IAM</td> <td>13 (4,3)</td> <td>4 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización lesión diana (TLR)</td> <td>45 (15,2)</td> <td>18 (5,7)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización vaso diana (TVR)</td> <td>0</td> <td>5 (1,6)</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del estent definitiva</td> <td>6 (2,0)</td> <td>1 (0,3)</td> </tr> <tr> <td>MACE (muerte cardíaca, IAM o TVR)</td> <td>52 (17,4)</td> <td>27 (8,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*No se especifica la significación estadística A los 6 meses el 65% (n: 198) de los pacientes del grupo Genous empleaban terapia de doble antiagregación frente al 90% (n: 286) en el grupo DES. A los 12 meses de seguimiento, continuaban con la terapia el 60% (n: 182) de pacientes del grupo Genous frente al 80% (n: 254) en el grupo DES.</p>	CLINICOS (1 año)*			VARIABLE	Genous n (%)	DES n (%)	Mortalidad cardíaca	6 (2,0)	3 (1,0)	Mortalidad por todas las causas	8 (2,6)	4 (1,3)	IAM	13 (4,3)	4 (1,3)	Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	45 (15,2)	18 (5,7)	Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	0	5 (1,6)	Trombosis del estent definitiva	6 (2,0)	1 (0,3)	MACE (muerte cardíaca, IAM o TVR)	52 (17,4)	27 (8,6)
CLINICOS (1 año)*																													
VARIABLE	Genous n (%)	DES n (%)																											
Mortalidad cardíaca	6 (2,0)	3 (1,0)																											
Mortalidad por todas las causas	8 (2,6)	4 (1,3)																											
IAM	13 (4,3)	4 (1,3)																											
Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	45 (15,2)	18 (5,7)																											
Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	0	5 (1,6)																											
Trombosis del estent definitiva	6 (2,0)	1 (0,3)																											
MACE (muerte cardíaca, IAM o TVR)	52 (17,4)	27 (8,6)																											

Boshra et al./2011

Características estudio	Características población	Resultados				
<p>Diseño: ECA simple ciego Egipto N pacientes: 38</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con lesiones coronarias <i>de novo</i> con alto riesgo de reestenosis o trombosis que cumplan alguno de los criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> oclusión crónica longitud estenosis >20 mm diámetro del vaso lesionado <2,8 mm paciente diabético o con fallo renal <p>Criterios de exclusión: trombocitopenia, insuficiencia hepática, terapia inmunosupresora, contraindicación a cualquier fármaco en relación con el estudio o lesiones diana ostiales</p> <p>Intervención: Genous® (n: 19)</p> <p>Comparador: BMS (n: 19)</p> <p>Seguimiento: 30 días y 6 meses</p>	<p>Sexo (% hombres): 84% Genous 79% BMS</p> <p>Edad (años)(media±DE): 56±8 Genous, 53±8 BMS</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes: 60% Genous, 63% BMS <p>Tipo de lesión (% pacientes o media±DS):</p> <ul style="list-style-type: none"> Oclusión total: 21% Genous, 31,6% BMS. Localización lesión: Descendente anterior izquierda: 63% Genous, 68% BMS Circunfleja izquierda: 16% Genous, 26% BMS Coronaria derecha: 21% Genous, 6% BMS Longitud lesión: 15±7 mm Genous y 16±5 BMS <p>No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las características de los pacientes y sus lesiones</p>	CLINICOS				
		EFFECTIVIDAD				
		VARIABLE		Genous n (%)	BMS n (%)	P
		Mortalidad cardíaca		0	1 (5)	0,3
		IAM	Periprocedimiento	0	1	0,3
			Espontáneo	5 (26%)	9 (47%)	0,18
		Trombosis del estent	Definitiva	0	0	-
			Probable	0	1 (5)	0,3
			Posible	0	-	-
		Éxito del procedimiento		19 (100)	18* (100)	-
MACE (muerte cardíaca, IAM o TLR)		5 (26)	10 (52)	0,1		
SEGURIDAD						
Angina		2 (11)	9 (47)	0,04		
SANGRADO		0	0	-		
ANGIOGRÁFICOS						
Reestenosis intraestent		5 (26)	10 (56)	0,07		

*Los resultados angiográficos en los pacientes con BMS se calculan sobre una muestra de 18 pacientes.

Bystron et al. /2010						
Características estudio	Características población	Resultados				
<p>Diseño: ECA simple ciego República Checa</p> <p>N pacientes: 100</p> <p>Criterios de inclusión: enfermedad de vaso simple y IAM con elevación del segmento ST</p> <p>Criterios de exclusión: no disponibilidad del estent Genous® en el laboratorio de cateterismo</p> <p>Intervención: Genous® n pacientes: 50</p> <p>Comparadores: BMS de cromo-cobalto (Co-Cr)(Either Driver o Coroflex Blue) n pacientes: 50a</p> <p>Seguimiento: 30 días y 6 meses</p>	<p>Sexo (% hombres): 78% Genous, 76% BMS Co-Cr</p> <p>Edad (años)(media±DE):57±10 Genous, 57±11 BMS Co-Cr</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: 50% Genous, 56% BMS CoCr • Diabetes: 28% Genous, 20% BMSCoCr • Fumadores: 68% Genous, 74% BMS CoCr • Dislipidemia: 36% Genous, 44% BMS CoCr • Primer IAM: 98% Genous, 96% BMS CoCr <p>Tipo de lesión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación Killip III-IV: 2% Genous, 2% BMS Co-Cr • Localización lesión: Descendente anterior izquierda: 48% Genous, 46% BMS Co-Cr Circunfleja izquierda: 12% Genous, 16% BMS Co-Cr Coronaria derecha: 40% Genous, 38% BMS Co-Cr <p>No se encontraron diferencias significativas en la características de los pacientes y sus lesiones</p>	CLINICOS				
		Variables clínicas (a los 6 meses)		Genous n (%)	BMS n (%)	P
		Mortalidad cardíaca		2 (4)	1 (2)	NS*
		IAM	30 días	1 (2)	0	NS
			6 meses	-	-	-
		Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	30 días	0	0	NS
			6 meses	7 (14)	2 (4)	0,08
		Trombosis del estent*	30 días	1 (2)	0	NS
			6 meses	3 (6)	-	-
		MACE (muerte cardíaca, IAM o TLR)	30 días	2 (4)	1 (2)	NS
6 meses	12 (24)		5 (10)	0,06		
ANGIOGRÁFICOS a 6 meses (Genous, n:44/ BMS, n: 44)						
Pérdida luminal tardía (mm)		0,98±0,70	0,79±0,47	NS		
Reestenosis binaria (diámetro estenosis >50%)		18	12	NS		
NS: no significativa						
*A los 12 de seguimiento se registraron 4 casos de trombosis del estent						

Beijk et al. / 2010 (TRIAS pilot study)																																																																																											
Características estudio		Características población		Resultados																																																																																							
<p>Diseño: ECA simple ciego Holanda</p> <p>N pacientes: 193</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con lesiones <i>de novo</i> con alto riesgo de reestenosis si cumple alguno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> oclusión crónica longitud estenosis >23 mm diámetro vaso lesionado <2,8 mm paciente diabético <p>Criterios de exclusión: IAM con elevación del segmento ST en las 72 horas previas, arritmia ventricular inestable, insuficiencia renal severa (creatinina sérica >200 µg/L), insuficiencia hepática, hipertensión severa (PAS>180mmHg o PAD<100 mmHg), tratamiento con terapia antihipertensiva, enfermedad autoinmune, previa administración de terapia anticuerpos, contraindicación de fármaco relacionado con el estudio, etc.</p> <p>Intervención: Genous® n pacientes: 98</p> <p>Comparadores: TAXUS Liberté® n pacientes: 95</p> <p>Seguimiento: 1 año</p>		<p>Sexo (% hombres): 73% Genous, 74% TAXUS</p> <p>Edad (años)(media±DE): 62±10 Genous, 63±11 TAXUS</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipertensión: 46% Genous, 56% TAXUS Diabetes: 14% Genous, 27% TAXUS (p: 0,025) Fumadores: 33% Genous, 32% TAXUS Hiperlipidemia: 63% Genous, 53% TAXUS Historia de ICP previa: 26% Genous y TAXUS Historia de IAM previo: 38% Genous, 41% TAXUS Historia de CABG: 3% Genous, 2% TAXUS <p>Tipo de cardiopatía:</p> <ul style="list-style-type: none"> Angina estable: 82% Genous, 85% TAXUS Angina inestable: 18% Genous, 15% TAXUS <p>Tipo de lesión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Clasificación ACC-AHA B2 y C: 92% Genous, 87% TAXUS Lesión en bifurcación: 17% Genous, 18% TAXUS Oclusión total crónica: 32% Genous, 24% TAXUS 		<p>En el grupo tratado con el estent Genous, 5/18 lesiones de bajo riesgo fueron tratadas con estent BMS. En el grupo tratado con TAXUS, se empleó el estent metálico en 8/17 lesiones de bajo riesgo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">CLINICOS (1 año)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">VARIABLE</th> <th>Genous n (%)</th> <th>TAXUS n (%)</th> <th colspan="2">Razón de riesgos (Hazard ratio, HR) (IC95%) o valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Mortalidad por todas las causas</td> <td>1</td> <td>2</td> <td colspan="2">-1,1 (-4,6 a 2,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Mortalidad cardíaca</td> <td>0</td> <td>0</td> <td colspan="2">-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IAM</td> <td>Periprocedimiento*</td> <td>3 (3,1)</td> <td>2 (2,1)</td> <td colspan="2">1 (-3,5 a 5,4)</td> </tr> <tr> <td>Espontáneo</td> <td>0</td> <td>3 (3,2)</td> <td colspan="2">-3,2 (-6,7 a 3,6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tasa revascularización lesión diana (TLR) Quirúrgica</td> <td>Percutánea</td> <td>12 (12,2)</td> <td>8 (8,4)</td> <td colspan="2">3,8 (-4,7 a 12,4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 (1,0)</td> <td>1 (1,1)</td> <td colspan="2">0,1 (-2,9 a 2,8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tasa revascularización vaso diana (TVR) Quirúrgica</td> <td>Percutánea</td> <td>0</td> <td>0</td> <td colspan="2">-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2 (2,0)</td> <td>0</td> <td colspan="2">2,0 (-0,8 a 4,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Trombosis del estent (definitiva)</td> <td>0</td> <td>4 (4,2)</td> <td colspan="2">-4,2 (-10,3 a 0,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TVR)</td> <td>15 (15,3)</td> <td>10 (10,5)</td> <td colspan="2">4,8 (-9,0 a 4,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Tasa de terapia antiagregante</td> <td>29 (30)</td> <td>57 (60)</td> <td colspan="2"><0,001</td> </tr> <tr> <th colspan="5">ANGIOGRÁFICAS (Genous, n: 53, 70 lesiones; TAXUS, n: 37, 53 lesiones)(1 año)</th> </tr> <tr> <td colspan="2">Pérdida luminal tardía (mmHg)(media±DS)</td> <td>1,14±0,64</td> <td>0,55±0,61</td> <td colspan="2"><0,001</td> </tr> </tbody> </table>			CLINICOS (1 año)					VARIABLE		Genous n (%)	TAXUS n (%)	Razón de riesgos (Hazard ratio, HR) (IC95%) o valor p		Mortalidad por todas las causas		1	2	-1,1 (-4,6 a 2,4)		Mortalidad cardíaca		0	0	-		IAM	Periprocedimiento*	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (-3,5 a 5,4)		Espontáneo	0	3 (3,2)	-3,2 (-6,7 a 3,6)		Tasa revascularización lesión diana (TLR) Quirúrgica	Percutánea	12 (12,2)	8 (8,4)	3,8 (-4,7 a 12,4)			1 (1,0)	1 (1,1)	0,1 (-2,9 a 2,8)		Tasa revascularización vaso diana (TVR) Quirúrgica	Percutánea	0	0	-			2 (2,0)	0	2,0 (-0,8 a 4,8)		Trombosis del estent (definitiva)		0	4 (4,2)	-4,2 (-10,3 a 0,3)		MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TVR)		15 (15,3)	10 (10,5)	4,8 (-9,0 a 4,1)		Tasa de terapia antiagregante		29 (30)	57 (60)	<0,001		ANGIOGRÁFICAS (Genous, n: 53, 70 lesiones; TAXUS, n: 37, 53 lesiones)(1 año)					Pérdida luminal tardía (mmHg)(media±DS)		1,14±0,64	0,55±0,61	<0,001	
CLINICOS (1 año)																																																																																											
VARIABLE		Genous n (%)	TAXUS n (%)	Razón de riesgos (Hazard ratio, HR) (IC95%) o valor p																																																																																							
Mortalidad por todas las causas		1	2	-1,1 (-4,6 a 2,4)																																																																																							
Mortalidad cardíaca		0	0	-																																																																																							
IAM	Periprocedimiento*	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (-3,5 a 5,4)																																																																																							
	Espontáneo	0	3 (3,2)	-3,2 (-6,7 a 3,6)																																																																																							
Tasa revascularización lesión diana (TLR) Quirúrgica	Percutánea	12 (12,2)	8 (8,4)	3,8 (-4,7 a 12,4)																																																																																							
		1 (1,0)	1 (1,1)	0,1 (-2,9 a 2,8)																																																																																							
Tasa revascularización vaso diana (TVR) Quirúrgica	Percutánea	0	0	-																																																																																							
		2 (2,0)	0	2,0 (-0,8 a 4,8)																																																																																							
Trombosis del estent (definitiva)		0	4 (4,2)	-4,2 (-10,3 a 0,3)																																																																																							
MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TVR)		15 (15,3)	10 (10,5)	4,8 (-9,0 a 4,1)																																																																																							
Tasa de terapia antiagregante		29 (30)	57 (60)	<0,001																																																																																							
ANGIOGRÁFICAS (Genous, n: 53, 70 lesiones; TAXUS, n: 37, 53 lesiones)(1 año)																																																																																											
Pérdida luminal tardía (mmHg)(media±DS)		1,14±0,64	0,55±0,61	<0,001																																																																																							
<p>*En el grupo Genous, un paciente presentó una disección coronaria oclusiva, otro una oclusión en rama lateral y el tercero angina recurrente (flujo TIMI 2 en angiografía). En el grupo TAXUS, ambos pacientes presentaron una disección coronaria oclusiva</p>																																																																																											

Anexo V.II. Registros y series de casos que evalúan la seguridad y efectividad de los estents EPCC

Pereira da Silva et al./ 2013																																														
Características estudio	Características población	Resultados																																												
<p>Diseño: series de casos Portugal</p> <p>N pacientes: 450</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes que recibieron exclusivamente el estent EPCC Genous®</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes que recibieron otro estent distinto al estent Genous® en la misma intervención en la que fue colocado este o en una ICP por etapas</p> <p>Intervención: Genous®</p> <p>Seguimiento (mediana [IQR]): 36 [1-75] meses</p>	<p>Sexo (% hombres): 75,1%</p> <p>Edad en años (media±DS): 65,5±11,7</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: 74,4% • Diabetes: 28,4% • Fumadores: 35,3% • Hiperlipidemia: 67,6% • Obesidad: 22,9% • Historia de ICP previa: 12,7% • Historia de IAM previo: 6,2% • Historia de CABG previa: 2,0% <p>Tipo de cardiopatía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina estable: 23,6% • Angina inestable: 7,1% • SCA sin elevación ST: 35,8% • -CA con elevación ST: 33,6% <p>Tipo de lesión (% pacientes)(n: 524 lesiones)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación B2 y C: 48,5% • Lesión en bifurcación: 10,1% • Lesión calcificada: 12,2% • Lesión trombótica: 21,2% 	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">CLINICOS (~36 meses)</th> </tr> <tr> <th>Variables</th> <th colspan="2">n (% pacientes)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte por todas las causas</td> <td colspan="2">57 (12,7)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad cardíaca</td> <td colspan="2">29 (6,4)</td> </tr> <tr> <td>IAM</td> <td colspan="2">38 (8,4)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización lesión diana (TLR)</td> <td colspan="2">20 (4,4)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización vaso diana (TVR)</td> <td colspan="2">35 (5,6)</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del estent definitiva</td> <td colspan="2">8 (1,8)</td> </tr> <tr> <td>Aguda (<24 horas)</td> <td colspan="2">1 (0,2)</td> </tr> <tr> <td>Subaguda (>24 horas a <30 días)</td> <td colspan="2">4 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Tardía (>30 días)</td> <td colspan="2">3 (0,7)</td> </tr> <tr> <td>Reestenosis del estent clínica*</td> <td colspan="2">17 (3,8)</td> </tr> <tr> <td>MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)</td> <td colspan="2">70 (15,6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tasa de uso de terapia antiagregante (% pacientes)</td> <td>1 meses</td> <td>95,3</td> </tr> <tr> <td>12 meses</td> <td>57,6</td> </tr> </tbody> </table>	CLINICOS (~36 meses)			Variables	n (% pacientes)		Muerte por todas las causas	57 (12,7)		Mortalidad cardíaca	29 (6,4)		IAM	38 (8,4)		Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	20 (4,4)		Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	35 (5,6)		Trombosis del estent definitiva	8 (1,8)		Aguda (<24 horas)	1 (0,2)		Subaguda (>24 horas a <30 días)	4 (0,9)		Tardía (>30 días)	3 (0,7)		Reestenosis del estent clínica*	17 (3,8)		MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)	70 (15,6)		Tasa de uso de terapia antiagregante (% pacientes)	1 meses	95,3	12 meses	57,6
		CLINICOS (~36 meses)																																												
Variables	n (% pacientes)																																													
Muerte por todas las causas	57 (12,7)																																													
Mortalidad cardíaca	29 (6,4)																																													
IAM	38 (8,4)																																													
Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	20 (4,4)																																													
Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	35 (5,6)																																													
Trombosis del estent definitiva	8 (1,8)																																													
Aguda (<24 horas)	1 (0,2)																																													
Subaguda (>24 horas a <30 días)	4 (0,9)																																													
Tardía (>30 días)	3 (0,7)																																													
Reestenosis del estent clínica*	17 (3,8)																																													
MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)	70 (15,6)																																													
Tasa de uso de terapia antiagregante (% pacientes)	1 meses	95,3																																												
	12 meses	57,6																																												
		<p>*Definida como presencia de dolor anginoso o equivalente, asociado a >50% de estenosis en el segmento cubierto por el estent o en los 5mm adyacentes al mismo</p>																																												

Cassese et al./ 2013 (ARGENTO Registry)

Características estudio	Características población	Resultados																
<p>Diseño: series de casos multicéntrica Italia</p> <p>N pacientes: 384</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con una lesión coronaria o enfermedad multivaso sometidos a ICP con implantación de estent EPCC</p> <p>Criterios de exclusión: colocación de otro estent</p> <p>Intervención: Genous®</p> <p>Seguimiento (media±DS): 22,8±13,6 meses</p> <p>Los pacientes fueron estratificados en dos grupos: aquellos que recibieron terapia antiagregante ≤15 días (7,2±7,2 días)(n: 91) o >15 días (28,0±3,5 días)(n: 293)</p>	<p>Sexo (% hombres): 70,3%</p> <p>Edad (años)(media±DS): 66,9±12,1 La edad media del grupo con terapia ≤15 días fue superior (p<0,001)</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: 78,9% • Diabetes: 30,5% • Dislipemia: 56,2% • Obesidad: 15,1% • Fumador: 35,2% • ICP previa: 16,1% • IAM previo: 37,5% • CABG previa: 6,0% <p>El grupo con terapia>15 días presentó una mayor frecuencia de fumadores (p:0,04), de ICP previa (p:0,01) y enfermedad renal crónica (p: 0,03)</p> <p>Tipo de cardiopatía (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina estable: 41,1% • Angina inestable: 10,7% • SCA sin elevación ST: 23,7% • SCA con elevación ST: 24,5% <p>Tipo de lesión (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación B2 y C: 82,6% • Lesión en bifurcación o en rama lateral: 30,2% • Lesión calcificada (moderada-severa): 20,3% - Oclusión total crónica: 4,2% <p>El grupo con terapia≤15 días presentó una mayor frecuencia de oclusiones totales crónicas (p: 0,01)</p>	<p>Resultados</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">CLINICOS (=23 meses)</th> </tr> <tr> <th>Variables</th> <th>n (% pacientes)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte por todas las causas</td> <td>53 (13,8)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad cardíaca</td> <td>13 (3,4)</td> </tr> <tr> <td>IAM</td> <td>13 (3,4)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización vaso diana (TVR)*</td> <td>18 (4,7)</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del estent definitiva/probable</td> <td>5 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)</td> <td>33 (8,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*La mayoría de los casos se produjeron en el grupo de pacientes que recibieron terapia duración>15 días (1 caso (1,1%) vs. 17 (5,8%), p: 0,08). Las revascularizaciones se realizaron fundamentalmente mediante ICP</p> <p>No se registraron diferencias significativas en las variables clínicas evaluadas entre el grupo que recibió terapia antiagregante ≤15 días o >15 días, excepto la mortalidad no cardíaca que fue mayor en el grupo que con terapia ≤15 días (20,9% vs. 7,2%, p<0,001)</p>	CLINICOS (=23 meses)		Variables	n (% pacientes)	Muerte por todas las causas	53 (13,8)	Mortalidad cardíaca	13 (3,4)	IAM	13 (3,4)	Tasa de revascularización vaso diana (TVR)*	18 (4,7)	Trombosis del estent definitiva/probable	5 (1,3)	MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)	33 (8,6)
CLINICOS (=23 meses)																		
Variables	n (% pacientes)																	
Muerte por todas las causas	53 (13,8)																	
Mortalidad cardíaca	13 (3,4)																	
IAM	13 (3,4)																	
Tasa de revascularización vaso diana (TVR)*	18 (4,7)																	
Trombosis del estent definitiva/probable	5 (1,3)																	
MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)	33 (8,6)																	

Damman et al./ 2012											
Características estudio	Características población	Resultados									
<p>Del total de pacientes incluidos en el Registro e-HEALING (n: 4939), se analizaron retrospectivamente los resultados clínicos en función de la duración de la doble terapia antiagregante</p> <p>Se establecieron dos periodos de análisis, a los 30 días y a los 6 meses. En cada uno de ellos se registró los pacientes que permanecen con terapia antiagregante y en los que se ha retirado. En ambos periodos se excluyeron los pacientes de los cuales se desconocía la adherencia a la terapia o presentaron un evento previo al periodo de análisis</p> <p>Algunos pacientes incluidos en el registro e-HEALING recibieron otros estents (DES o BMS) además del Genous®. Al analizar de manera independiente los pacientes tratados solo con Genous® no se observó heterogeneidad en los resultados</p> <p>N pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • A los 30 días: 4558 (4249 continuaron terapia y 309 se retiró terapia) • A los 6 meses: 4062 (2654 continuaron terapia y 1408 se retiró terapia) 	<p>Subgrupo con terapia antiagregante a los 30 días</p> <p><u>Características demográficas</u> Los pacientes en los que se retiró la terapia presentaron mayor edad (p<0,001). Mientras que el porcentaje de hombres fue mayor en el grupo que continuó con la terapia (p<0,01)</p> <p><u>Factores de riesgo</u> En el grupo con terapia, se presentó una mayor frecuencia de hipercolesterolemia (p:0,01) y fumadores (p<0,01). El fallo cardíaco congestivo (p<0,01) y la historia familiar de IAM (p<0,001) fue más frecuente en el grupo que se retiró la terapia</p> <p><u>Tipo de lesión</u> En el grupo que se retiró la terapia presentaron una mayor frecuencia de lesiones B2/C (p<0,001), con reestenosis (p<0,001) y flujo TIMI 3 (p<0,001)</p> <p>Subgrupo con terapia antiagregante a los 6 meses</p> <p><u>Características demográficas</u> El grupo con terapia retirada presentó mayor edad (p<0,001), mientras que el porcentaje de hombres fue mayor en el grupo que continuó con la terapia</p> <p><u>Factores de riesgo</u> El porcentaje de fumadores fue mayor en el grupo que continuó con la terapia (p<0,001). El grupo con terapia retirada presentó mayor frecuencia de historia familiar de IAM (p<0,001), fallo cardíaco congestivo (p: 0,01), diabetes insulino-dependiente (p:0,01) e historia de ICP (p<0,001)</p> <p><u>Tipo de lesión</u> En el grupo que se retiró la terapia presentaron una mayor frecuencia de lesiones B2/C (p<0,001), con reestenosis (p:0,03) y flujo TIMI 3 (p<0,001)</p>	<p style="text-align: center;">CLINICOS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia a 30 días*</th> <th>Continuación n (%) pacientes</th> <th>Retirada n (%) pacientes</th> <th>Razón riesgo (IC95%) valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sangrado</td> <td>9/4213 (0,2)</td> <td>6/303 (2,0)</td> <td>0,11 [0,04-0,30] p<0,001</td> </tr> </tbody> </table>		Terapia a 30 días*	Continuación n (%) pacientes	Retirada n (%) pacientes	Razón riesgo (IC95%) valor p	Sangrado	9/4213 (0,2)	6/303 (2,0)	0,11 [0,04-0,30] p<0,001
	Terapia a 30 días*	Continuación n (%) pacientes	Retirada n (%) pacientes	Razón riesgo (IC95%) valor p							
Sangrado	9/4213 (0,2)	6/303 (2,0)	0,11 [0,04-0,30] p<0,001								
<p>*No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de mortalidad cardíaca, IAM, TVR y trombosis del estent entre ambos grupos</p> <p>En el grupo de pacientes con terapia antiagregante a los 6 meses, no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de mortalidad cardíaca, IAM, TVR, trombosis del estent y sangrado</p>											

Santas-Alvarez et al./ 2012																														
Características estudio	Características población	Resultados																												
<p>Diseño: series de casos España</p> <p>N pacientes: 139</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con SCA con elevación ST tratados mediante angioplastia primaria a los que se implantó uno o más estents Genous®</p> <p>Criterios de exclusión: se excluyeron del estudio pacientes que ingresaron en situación de shock cardiogénico, parada cardíaca recuperada y contraindicación formal para doble terapia antiagregante durante al menos 1 mes</p> <p>Intervención: Genous®</p> <p>Seguimiento medio (media±DS): 538±334,72 días≈17,93±11,16 meses</p>	<p>Sexo (% hombres): 74,8%</p> <p>Edad en años (media±DS): 64±13,5</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: 49,6% • Diabetes: 17,3% • Fumadores: 58,2% • Hiperlipidemia: 47,5% • ICP previa: 10,1% • IAM previo: 7,3% • CABG previa: 0,7% 	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">CLINICOS</th> </tr> <tr> <th>Variables</th> <th>n (% pacientes)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas total seguimiento</td> <td>5 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Perioperatoria¹</td> <td>2 (1,4)</td> </tr> <tr> <td>1 año</td> <td>1 (0,7)</td> </tr> <tr> <td>2 años</td> <td>2 (1,4)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad cardíaca 2 años</td> <td>1 (2,9)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización lesión diana (TLR)</td> <td>5 (3,8)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización vaso diana (TVR)</td> <td>8 (5,8)</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del estent definitiva</td> <td>2 (1,4)</td> </tr> <tr> <td>Aguda</td> <td>1 (0,7)</td> </tr> <tr> <td>Subaguda²</td> <td>1 (0,7)</td> </tr> <tr> <td>Reestenosis del estent clínica³</td> <td>7 (5)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de uso de terapia antiagregante (% pacientes) 1 año</td> <td>88 (65,2)</td> </tr> </tbody> </table>	CLINICOS		Variables	n (% pacientes)	Mortalidad por todas las causas total seguimiento	5 (3,6)	Perioperatoria ¹	2 (1,4)	1 año	1 (0,7)	2 años	2 (1,4)	Mortalidad cardíaca 2 años	1 (2,9)	Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	5 (3,8)	Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	8 (5,8)	Trombosis del estent definitiva	2 (1,4)	Aguda	1 (0,7)	Subaguda ²	1 (0,7)	Reestenosis del estent clínica ³	7 (5)	Tasa de uso de terapia antiagregante (% pacientes) 1 año	88 (65,2)
		CLINICOS																												
Variables	n (% pacientes)																													
Mortalidad por todas las causas total seguimiento	5 (3,6)																													
Perioperatoria ¹	2 (1,4)																													
1 año	1 (0,7)																													
2 años	2 (1,4)																													
Mortalidad cardíaca 2 años	1 (2,9)																													
Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	5 (3,8)																													
Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	8 (5,8)																													
Trombosis del estent definitiva	2 (1,4)																													
Aguda	1 (0,7)																													
Subaguda ²	1 (0,7)																													
Reestenosis del estent clínica ³	7 (5)																													
Tasa de uso de terapia antiagregante (% pacientes) 1 año	88 (65,2)																													
		<p>¹Debido a rotura cardíaca y por shock cardiogénico y fallo multiorgánico.</p> <p>²Se produjo a los 7 meses de seguimiento.</p> <p>³Definida como presencia de dolor anginoso o equivalente, asociado a >50% de estenosis en el segmento cubierto por el estent o los 5 mm adyacentes al mismo.</p>																												

Klomp et al. /2012 (e-HEALING Registry)																																							
Características estudio	Características población	Resultados																																					
<p>Del total de pacientes incluidos en el Registro e-HEALING (n: 4939), 4241 fueron analizados retrospectivamente en este estudio en función del tipo de lesión</p> <ul style="list-style-type: none"> • lesión bajo riesgo, n: 1292 • lesión alto riesgo, n: 2949 <p>Criterio de inclusión:</p> <p>-pacientes sometidos a ICP no urgente con al menos una lesión tratada con un estent EPCC</p> <p>-lesión que cumpla criterio de guía NICE: diámetro de referencia < 3,0 mm o longitud > 15 mm, consideradas lesiones de alto riesgo de reestenosis. Las lesiones con diámetro ≥ 3,0 mm y longitud ≤ 15 mm son consideradas de bajo riesgo de reestenosis</p> <p>Criterio de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paciente con IAM en las 24 h previas • evidencia en angiografía de trombo en la arteria diana 	<p>El grupo de pacientes con lesión de bajo riesgo fueron más jóvenes (63,7±11,0 años) que los de alto riesgo (62,5±11,6 años)(p<0,01), presentaron una menor frecuencia de diabetes (22% vs. 27%, p<0,01) e hipercolesterolemia (74% vs. 77%, p<0,01). Los pacientes con alto riesgo de reestenosis presentaron una menor frecuencia de historia de ICP (19% vs. 22%, p:0,03)</p> <p>El grupo con alto riesgo presentó lesiones más largas (19,6±9,5 mm vs. 11,6±2,8 mm, p<0,01), mientras que el grupo de bajo riesgo presentó lesiones con mayor diámetro de referencia (3,3±0,3 mm vs. 2,9±0,4 mm, p<0,01). La frecuencia de lesiones tipo B2/C (clasificación ACC/AHA) fue del 35% en lesiones de bajo riesgo vs. 52% en</p>	<p>Análisis estratificado de lesiones bajo riesgo (n: 1292) vs. algo riesgo (n: 2949)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">CLINICOS (1 año)</th> </tr> <tr> <th>Variables</th> <th>Lesiones bajo riesgo n (%)</th> <th>Lesiones alto riesgo n (%)</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>24 (2,0)</td> <td>65 (2,3)</td> <td>0,48</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad cardíaca</td> <td>17 (1,4)</td> <td>47 (1,6)</td> <td>0,51</td> </tr> <tr> <td>IAM</td> <td>19 (1,5)</td> <td>57 (2,0)</td> <td>0,30</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización vaso diana (TVR)</td> <td>62 (5,1)</td> <td>196 (6,9)</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización lesión diana (TLR)</td> <td>55 (4,5)</td> <td>172 (6,0)</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del estent definitiva</td> <td>7 (0,5)</td> <td>18 (0,6)</td> <td>0,79</td> </tr> <tr> <td>MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)*</td> <td>80 (6,5)</td> <td>234 (8,1)</td> <td>0,05</td> </tr> </tbody> </table>		CLINICOS (1 año)				Variables	Lesiones bajo riesgo n (%)	Lesiones alto riesgo n (%)	Valor p	Mortalidad por todas las causas	24 (2,0)	65 (2,3)	0,48	Mortalidad cardíaca	17 (1,4)	47 (1,6)	0,51	IAM	19 (1,5)	57 (2,0)	0,30	Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	62 (5,1)	196 (6,9)	0,02	Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	55 (4,5)	172 (6,0)	0,04	Trombosis del estent definitiva	7 (0,5)	18 (0,6)	0,79	MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)*	80 (6,5)	234 (8,1)	0,05
CLINICOS (1 año)																																							
Variables	Lesiones bajo riesgo n (%)	Lesiones alto riesgo n (%)	Valor p																																				
Mortalidad por todas las causas	24 (2,0)	65 (2,3)	0,48																																				
Mortalidad cardíaca	17 (1,4)	47 (1,6)	0,51																																				
IAM	19 (1,5)	57 (2,0)	0,30																																				
Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	62 (5,1)	196 (6,9)	0,02																																				
Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	55 (4,5)	172 (6,0)	0,04																																				
Trombosis del estent definitiva	7 (0,5)	18 (0,6)	0,79																																				
MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)*	80 (6,5)	234 (8,1)	0,05																																				
		<p>*La tasa de MACE orientada en el paciente (mortalidad por todas las causas, IAM y TLR) alcanzó el 10,8% (n: 134) en lesiones de bajo riesgo y el 12,2% (n: 351) en lesiones de alto riesgo (p: 0,16)</p> <p>El grupo de lesiones de bajo riesgo fue estratificado en diabéticos (n: 280) y no diabéticos (n: 1012). Se registró una mayor frecuencia de mortalidad cardíaca (2,7% vs. 1,0%, p= 0,04) e IAM con elevación del segmento ST (0,8% vs. 0%, p<0,01) en pacientes diabéticos frente no diabéticos</p> <p>El grupo de lesiones de alto riesgo fue estratificado en diabéticos (n: 805) y no diabéticos (n: 2144). Los paciente diabéticos presentan mayor frecuencia de mortalidad cardíaca (3,1% vs. 1,1%, p<0,01), por todas las causas (3,9% vs. 1,7%, p<0,01) y trombosis del estent posible (2,4% vs. 0,5%, p<0,01) en comparación con pacientes no diabéticos</p>																																					

Damman et al./ 2011 (e-HEALING Registry)						
Características estudio	Características población	Resultados				
<p>Del total de pacientes incluidos en el Registro e-HEALING (n: 4939), 1236 pacientes son diabéticos, cuyos resultados fueron analizados retrospectivamente en este estudio. El 22% de los pacientes diabéticos son insulino-dependientes frente al 78% que son no insulino-dependientes.</p> <p>Los pacientes diabéticos son de mayor edad (mediana insulino-dependiente: 66 [56-73] y mediana no insulino-dependiente: 64 [57-71], $p < 0,001$ vs. no diabéticos). La frecuencia de hombres fue mayor en pacientes no diabéticos (80,7% vs. 67,8% insulino-dependientes y 74,9% no insulino-dependientes, $p < 0,001$).</p> <p>En el grupo de pacientes diabéticos se observó una tasa mayor de hipertensión e hipercolesterolemia. Se encontró una mayor tasa de fumadores en el grupo de no diabéticos.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas en el tipo de lesión según la clasificación ACC-AHA, lesiones de novo/ reestenosis, en bifurcación, etc.</p>	<p>Los pacientes diabéticos son de mayor edad (mediana insulino-dependiente: 66 [56-73] y mediana no insulino-dependiente: 64 [57-71], $p < 0,001$ vs. no diabéticos). La frecuencia de hombres fue mayor en pacientes no diabéticos (80,7% vs. 67,8% insulino-dependientes y 74,9% no insulino-dependientes, $p < 0,001$).</p> <p>En el grupo de pacientes diabéticos se observó una tasa mayor de hipertensión e hipercolesterolemia. Se encontró una mayor tasa de fumadores en el grupo de no diabéticos.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas en el tipo de lesión según la clasificación ACC-AHA, lesiones de novo/ reestenosis, en bifurcación, etc.</p>	CLINICOS (1 año)				
		Variables	No diabéticos n (%)	Diabéticos	Valor p	
		Mortalidad por todas las causas	66 (1,8)	45 (3,8)	<0,001	
		Mortalidad cardíaca*	44 (1,2)	36 (2,9)	<0,05	
		IAM*	25 (0,67)	68 (1,9)	0,67	
		Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	192 (5,4)	74 (6,4)	0,23	
		Trombosis del estent definitiva*	23 (0,6)	8 (0,65)	NS	
		Trombosis del estent definitiva/probable	41 (1,1)	13 (1,1)	0,87	
		MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR)*	261 (7,3)	110 (8,9)	<0,001 insulino-dependientes vs. no diabéticos 0,43 no insulino-dependientes vs. no diabéticos	
		Tasa de uso de terapia antiagregante (% pacientes)	Insulino-dependiente	No insulino-dependiente	81,4	0,09
		30 días	82,2	78,4		
		6 meses	49,8	59,2		
		12 meses	26,7	31,8		
SEGURIDAD (1 año)						
Sangrado*	53 (1,5)	13 (1,0)	NS			
*En el grupo de diabéticos, se calculó el porcentaje del evento a partir de los datos proporcionados para diabéticos insulino y no-insulino dependientes. En cuanto al valor p se recogió si la diferencia entre ambos subgrupos de diabéticos y no diabéticos fue significativa (<0,05) o no (NS).						

Silber et al. / 2011 (e-HEALING Registry)

Características estudio	Características población	Resultados			
<p>Diseño: Registro multicéntrico (144 centros). Europa (Alemania, Holanda, Austria, Polonia), Pacífico asiático (Malasia), Medio-Oeste, África y América Latina (Brasil).</p> <p>N pacientes: 4939</p> <p>Criterios de inclusión: paciente con indicación de ICP con implantación de estent (diámetro lesión: 2,50-4,00 mm y longitud lesión: 9-33 mm). El 97,7% son lesiones <i>de novo</i> y el 2,3% son reestenosis.</p> <p>Criterios de exclusión: no se especifican.</p> <p>Intervención: Genous® El 87,3% de los estent colocados fueron Genous®, mientras que se implantaron un 12,7% de otro tipo de estent.</p> <p>Seguimiento: 1 año</p>	<p>Sexo (% hombres): 78,9%</p> <p>Edad (años)(mediana±IQR): 63 (54-72)</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: 68,4% • Diabetes: 25% • Fumadores: 24,9% • Hiperlipidemia: 74,5% • Historia de ICP previa: 19,2% • Historia de IAM: 36,8% <p>Tipo de cardiopatía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina estable: 43,3% • Angina inestable: 42,3% • Isquemia silente: 14,4% <p>Tipo de lesión (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación B2 y C: 49,3% • Lesión en bifurcación: 10,1% 	CLINICOS (1 año)			
		Variables		Genous n (%)	
		Mortalidad por todas las causas		111 (2,3)	
		Mortalidad cardíaca		80 (1,7)	
		IAM		93 (1,9)	
		Onda Q		17 (0,4)	
		Onda no Q		77 (1,6)	
		Tasa de revascularización lesión diana (TLR)		266 (5,7)	
		Tasa de revascularización vaso diana (TVR)		304 (6,5)	
		Trombosis del estent ¹		31 (0,6)	
		MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TLR) ²		379 (7,9)	
		Tasa de uso de terapia antiagregante (% pacientes) ³		30 días	83,1
				6 meses	59
				12 meses	34,3
SEGURIDAD (1 año)					
Sangrado		66 (1,4)			
Sangrado mayor		26 (0,5)			
Sangrado menor		40 (0,8)			
ACV (accidente cerebrovascular)		16 (0,3)			
<p>¹De los casos de trombosis, 6 fueron agudos, 17 subagudos y 8 tardíos</p> <p>²La tasa de MACE orientada en el paciente (mortalidad por todas las causas, IAM y TLR) alcanzó el 12% (n: 574)</p> <p>³Los autores describen que se desconoce si los pacientes está siguiendo la doble terapia antiagregante en el 3,3% a los 30 días, el 6,5% a los 6 meses y el 39,5% a los 12 meses</p>					

Características estudio	Características población	Resultados																																													
<p>Diseño: series de casos retrospectiva. Holanda</p> <p>N pacientes: 405</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes sometidos a una ICP con la colocación de al menos un estent EPCC (Genous®) (septiembre 2005 a febrero de 2008).</p> <p>Criterios de exclusión: no se especifican.</p> <p>Seguimiento: 1 año.</p> <p>Un total de 174 pacientes (43%) fueron incluidos en otros ensayos: 98 en el TRIAS Pilot Study, 66 en el TRIAS Program y 10 en el HEALING IIIb Study.</p>	<p>Sexo (% hombres): 72%</p> <p>Edad (años)(media±DE): 63±11</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: 48% • Diabetes: 18% • Fumadores: 22% • Hiperlipidemia: 50% • IAM previo: 325 • ICP previa: 25% • CABG previa: 4% <p>Tipo de cardiopatía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina estable: 60% • Angina inestable: 30% • IAM: 4% <p>Tipo de lesión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación ACC-AHA B2 y C: 75% • Lesión en bifurcación: 24% • Oclusión total: 20% • Lesión calcificada: 39% 	<p style="text-align: center;">CLINICOS (1 año)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>n (% pacientes)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>17 (4,2)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad cardíaca</td> <td>10 (2,5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IAM</td> <td>Periprocedimiento</td> <td>6 (1,5)</td> </tr> <tr> <td>Espontáneo</td> <td>5 (1,2)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización lesión diana (TLR)</td> <td>44 (10,9)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización vaso diana (TVR)</td> <td>6 (1,5)</td> </tr> <tr> <td>Trombosis intraestent definitiva</td> <td>2 (0,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Análisis por subgrupos</u></p> <p>-Alto riesgo (n: 239) vs. bajo riesgo (n:151)(se excluyeron 15 pacientes con IAM con elevación ST: los pacientes con alto riesgo presentaron una mayor TLR (RR: 2,03 [0,99-4,16] p= 0,04) y MACE (mortalidad cardíaca, IAM y TRL)(RR: 1,90 [1,03-3,50], p= 0,03).</p> <p>-Diabéticos (n: 74) vs. no diabéticos (n: 331): los pacientes diabéticos presentaron un mayor riesgo de IAM espontáneo (4,1% vs. 0,65, p= 0,02) y de trombosis intraestent probable (2,7% vs. 0,3%, p= 0,03).</p> <p><u>Análisis comparativo: Genous vs. BMS</u></p> <p>Los pacientes tratados con EPCC fueron comparados con un grupo de pacientes tratados con BMS (no se indica la marca comercial) en el mismo centro entre septiembre del 2005 y febrero de 2008. El grupo comparador fue seleccionado mediante análisis de emparejamiento en un ratio 1:1. Los pacientes tratados con Genous presentaron un mayor tasa de lesiones tipo B2/C de la clasificación ACC-AHA, lesiones bifurcadas y arterias coronarias ocluidas en comparación con el grupo tratado con BMS (diferencia estadísticamente significativa)(datos no mostrados en el estudio).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">CLINICOS</th> </tr> <tr> <th>Variable</th> <th>Genous n (%)</th> <th>BMS n (%)</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad cardíaca</td> <td>10 (2,5)</td> <td>7 (1,7)</td> <td>0,462</td> </tr> <tr> <td>IAM</td> <td>11 (2,7)</td> <td>11 (2,7)</td> <td>1,000</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización lesión diana (TLR)</td> <td>43 (10,6)</td> <td>31 (7,6)</td> <td>0,332</td> </tr> <tr> <td>Trombosis intraestent</td> <td>5 (1,2)</td> <td>8 (2,0)</td> <td>0,523</td> </tr> <tr> <td>MACE (mortalidad cardíaca, IAM o TLR)</td> <td>55 (13,6)</td> <td>45 (11,1)</td> <td>0,285</td> </tr> </tbody> </table>	Variables	n (% pacientes)	Mortalidad por todas las causas	17 (4,2)	Mortalidad cardíaca	10 (2,5)	IAM	Periprocedimiento	6 (1,5)	Espontáneo	5 (1,2)	Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	44 (10,9)	Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	6 (1,5)	Trombosis intraestent definitiva	2 (0,5)	CLINICOS				Variable	Genous n (%)	BMS n (%)	Valor p	Mortalidad cardíaca	10 (2,5)	7 (1,7)	0,462	IAM	11 (2,7)	11 (2,7)	1,000	Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	43 (10,6)	31 (7,6)	0,332	Trombosis intraestent	5 (1,2)	8 (2,0)	0,523	MACE (mortalidad cardíaca, IAM o TLR)	55 (13,6)	45 (11,1)	0,285
		Variables	n (% pacientes)																																												
Mortalidad por todas las causas	17 (4,2)																																														
Mortalidad cardíaca	10 (2,5)																																														
IAM	Periprocedimiento	6 (1,5)																																													
	Espontáneo	5 (1,2)																																													
Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	44 (10,9)																																														
Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	6 (1,5)																																														
Trombosis intraestent definitiva	2 (0,5)																																														
CLINICOS																																															
Variable	Genous n (%)	BMS n (%)	Valor p																																												
Mortalidad cardíaca	10 (2,5)	7 (1,7)	0,462																																												
IAM	11 (2,7)	11 (2,7)	1,000																																												
Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	43 (10,6)	31 (7,6)	0,332																																												
Trombosis intraestent	5 (1,2)	8 (2,0)	0,523																																												
MACE (mortalidad cardíaca, IAM o TLR)	55 (13,6)	45 (11,1)	0,285																																												

Chong et al. / 2010																																																
Características estudio	Características población	Resultados																																														
<p>Diseño: series de casos comparadas. Singapur</p> <p>N pacientes: 366</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con IAM.</p> <p>Criterios de exclusión: no se especifican.</p> <p>Intervención:</p> <p>-Genous® (n pacientes: 95)</p> <p>-Cura® (DES-sirolimus) (n pacientes: 53)</p> <p>-Liberté® (BMS) (n pacientes: 218)</p> <p>La selección del grupo de estent al que son asignados los pacientes es realizada a criterio del intervencionista.</p> <p>El 51% (27/53) pacientes del grupo tratado con el estent Cura® también fueron incluidos en otro estudio.</p> <p>Seguimiento: 2 años</p>	<p>Sexo (% hombres): 86,3% Genous, 88,7% DES y 85,3% BMS</p> <p>Edad (años)(media±DE): 53,7±11,3 Genous, 55,7±10,2 DES y 56,8±11,9 BMS</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <p>-Hipertensión: 53,7% Genous, 49,1% DES y 46,8% BMS</p> <p>-Diabetes: 33,7% Genous, 28,3% DES, 35,3% BMS</p> <p>-Fumadores: 58,9% Genous, 54,7% DES, 59,6% BMS</p> <p>-Hiperlipidemia: 53,7% Genous, 49,1% DES, 46,8% BMS</p> <p>-Historia de enfermedad coronaria: 17,9% Genous, 5,7% DES, 29,4% BMS (p=0,005)</p> <p>-Historia de PCI previo: 7,4% Genous, 4,5% DES, 6,4% BMS</p> <p>Tipo de lesión:</p> <p>-Clasificación B2 y C: 82,1% Genous, 92,3% DES, 92,6% BMS (p= 0,015)</p> <p>-Lesión en bifurcación: 23,4% Genous, 21,2% DES, 29,1% BMS</p> <p>-Lesión calcificada: 9,5% Genous, 21,2% DES, 29,1% BMS</p>	<p>En el artículo no se incluye una tabla con la frecuencia de eventos y el valor p alcanzado. Los resultados clínicos se recogen en el texto del manuscrito.</p>																																														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">CLINICOS (2 años)</th> </tr> <tr> <th>Variables</th> <th>Genous n (%)</th> <th>DES n (%)</th> <th>BMS n (%)</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte por todas las causas</td> <td>9 (9,5)</td> <td>2 (3,8)</td> <td>27 (12,4)</td> <td>0,173</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad cardíaca</td> <td>9 (9,5)</td> <td>2 (3,8)</td> <td>18 (8,3)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>IAM no fatal</td> <td>(1,1)</td> <td>(3,8)</td> <td>(4,1)</td> <td>0,364</td> </tr> <tr> <td>Tasa de revascularización vaso diana (TVR)</td> <td>4 (4,2)</td> <td>5 (9,4)</td> <td>13 (6,0)</td> <td>0,439</td> </tr> <tr> <td>Trombosis intraestent*</td> <td>3 (3,2)</td> <td>0</td> <td>7 (3,2)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Definitiva</td> <td>1 (1)</td> <td>0</td> <td>2 (0,9)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>MACE (mortalidad, IAM no fatal, TVR)</td> <td>13 (13,7)</td> <td>8 (15,1)</td> <td>43 (19,7)</td> <td>0,383</td> </tr> </tbody> </table>				CLINICOS (2 años)					Variables	Genous n (%)	DES n (%)	BMS n (%)	Valor p	Muerte por todas las causas	9 (9,5)	2 (3,8)	27 (12,4)	0,173	Mortalidad cardíaca	9 (9,5)	2 (3,8)	18 (8,3)	NS	IAM no fatal	(1,1)	(3,8)	(4,1)	0,364	Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	4 (4,2)	5 (9,4)	13 (6,0)	0,439	Trombosis intraestent*	3 (3,2)	0	7 (3,2)	NS	Definitiva	1 (1)	0	2 (0,9)	NS	MACE (mortalidad, IAM no fatal, TVR)	13 (13,7)	8 (15,1)
CLINICOS (2 años)																																																
Variables	Genous n (%)	DES n (%)	BMS n (%)	Valor p																																												
Muerte por todas las causas	9 (9,5)	2 (3,8)	27 (12,4)	0,173																																												
Mortalidad cardíaca	9 (9,5)	2 (3,8)	18 (8,3)	NS																																												
IAM no fatal	(1,1)	(3,8)	(4,1)	0,364																																												
Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	4 (4,2)	5 (9,4)	13 (6,0)	0,439																																												
Trombosis intraestent*	3 (3,2)	0	7 (3,2)	NS																																												
Definitiva	1 (1)	0	2 (0,9)	NS																																												
MACE (mortalidad, IAM no fatal, TVR)	13 (13,7)	8 (15,1)	43 (19,7)	0,383																																												
		<p>En el grupo BMS, 8 pacientes desarrollaron síntomas de angina durante el seguimiento del estudio. Estos pacientes habían escogido tratamiento médico en lugar de revascularización.</p> <p>*Se registró un caso de trombosis intraestent aguda en el grupo Genous. En el grupo BMS se produjeron dos casos de trombosis intraestent tardía (a los dos meses de la ICP).</p>																																														

Beijk et al. / 2010					
Características estudio	Características población	Resultados			
<p>Diseño: series de casos comparadas Holanda</p> <p>N pacientes: 643</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con lesiones <i>de novo</i> en bifurcación</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes con IAM con elevación de segmento ST</p> <p>Intervención: Genous® (n: 178) (septiembre 2005-diciembre 2007)</p> <p>Comparador: BMS R-stent™ (n: 465) (diciembre 2000-abril 2005)</p> <p>En ambos grupos las lesiones son tratadas con la técnica de estent provisional en T con uno (98% Genous vs. 92% BMS, p: 0,004) o dos estent (2% Genous, 8% BMS). Se empleó una doble guía en la mayoría de los casos (74% Genous vs. 85% BMS, p: 0,001). También se emplearon estents fenestrados (31% Genous, 46% BMS, p: 0,001) y la técnica con balón <i>Kissing</i> (30% Genous vs. 23% BMS, p: 0,04).</p> <p>Se empleó el análisis de puntuación de propensión (<i>propensity-score analysis</i>) para explicar las diferencias entre los pacientes tratados con el EPCC o BMS. A cada paciente se le asignó una puntuación de propensión (probabilidad de recibir un estent EPCC)</p> <p>Seguimiento: 1 año</p>	<p>Sexo (% hombres): 75% Genous, 75% BMS</p> <p>Edad (años)(media±DE): 63±11 Genous, 61±12 BMS</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: 46% Genous, 35% BMS (p:0,01) • Diabetes: 16% Genous, 17% BMS • Fumadores: 22% Genous, 37% BMS (p<0,001) • Hiperlipidemia: 53% Genous, 47% BMS • Historia de enfermedad coronaria: 53% Genous, 45% BMS • Historia de ICP previa: 26% Genous, 17% BMS (p: 0,007) • IAM previo: 30% Genous, 36% BMS <p>Tipo de lesión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación B2 y C: 83% Genous, 90% BMS • Lesión calcificada: 48% Genous, 33% BMS (p<0,001) • Longitud lesión en rama principal (mm): 18,5±7,3 Genous, 14,7±6,9 BMS (p<0,001) 	<p>Tras la implantación del estent, se produjo un 7% de casos (n: 13) de oclusión de la rama lateral en el grupo Genous y un 15% (n: 68) en el grupo BMS. De estos pacientes, 8 en el grupo Genous y 12 en el grupo BMS recibieron inhibidores del receptor de glicoproteína IIb/IIIa. En el 2% de los pacientes del grupo Genous y el 8% del grupo BMS (p: 0,004) fue colocado otro estent debido a la existencia de una estenosis relevante y/o flujo TIMI<3 tras la angioplastia con balón.</p>			
CLINICOS (1 año)					
	Variables	Genous n (%)	BMS n (%)	Razón de riesgo (Hazard ratio, HR) (IC95%)	Valor p
	Muerte por todas las causas	5 (2,8)	17 (2,36)	---	---
	Mortalidad cardíaca	2 (1,1)	11 (2,4)	0,47 (0,11-2,13)	0,53
	IAM ¹	5 (2,8)	27 (5,8)	0,48 (0,18-1,24)	0,13
	Tasa de revascularización vaso diana (TVR)	3 (1,7)	11 (2,4)	0,71 (0,20-2,53)	-
	Tasa de revascularización lesión diana (TLR)	19 (10,7)	56 (12,0)	0,88 (0,53-1,49)	0,64
	Trombosis intraestent ²	3 (1,7)	16 (3,4)	0,49 (0,14-1,68)	0,25
	MACE (mortalidad cardíaca, IAM, TVR)	25 (14,0)	91 (19,6)	0,69 (0,44-1,07)	0,10
<p>¹Los casos de IAM fueron principalmente espontáneos (2,2% Genous vs. 5,6% BMS). Solo se produjo un caso de IAM periprocedimiento en cada grupo.</p> <p>²Se produjo un caso de trombosis del estent definitiva en el grupo Genous y dos en el grupo BMS.</p>					

Características estudio	Características población	Resultados		
<p>Diseño: series de casos Singapur</p> <p>N pacientes: 120 (129 estents)</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con SCA sin elevación ST con o sin tratamiento trombolítico previo, no han presentado shock cardiogénico y han recibido un estent EPCC durante ICP primaria</p> <p>Criterios de exclusión: no indicado</p> <p>Intervención: Genous®</p> <p>Seguimiento: 12 meses</p>	<p>Sexo (% hombres): 86,6%</p> <p>Edad (años)(media±DE): 54±11</p> <p>Factores riesgo (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: 47,5% • Diabetes: 30,0% • Fumadores: 55,8% • Hiperlipidemia: 67,5% <p>Tipo de lesión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longitud lesión (media±DS): 17,4±7,15 mm • Diametro vaso de referencia (media±DS): 3,18±0,6 mm • Clasificación B2 y C: 80,9% • Lesión calcificada: 12,5% • Lesión bifurcación: 20,8% • Lesión trombótica: 82,5% • Lesión ostial: 9,2% 	CLINICOS (1 año)		
		Variables	n (% pacientes)	
		Mortalidad por todas las causas	Intrahospitalaria ¹	1 (0,8)
			1 mes ⁵	3 (2,4)
			6 meses ⁶	4 (3,3)
		IAM	12 meses	4 (3,3)
			Intrahospitalaria ²	1 (0,8)
			1 mes ⁴	2 (1,5)
		Tasa de revascularización (TLR/TVR)	6 meses	3 (2,5)
			12 meses	3 (2,5)
Intrahospitalaria ²	1 (0,8)			
Trombosis intraestent	1 mes ⁴	2 (1,7)		
	6 meses ⁷	3 (2,5)		
	12 meses ⁸	7 (5,8)		
MACE (mortalidad por todas las causas, IAM, TVR)	Intrahospitalaria	1 (0,8)		
	1 mes ³	2 (1,7)		
	6 meses	2 (1,7)		
	12 meses	2 (1,7)		
	Intrahospitalaria	2 (1,7)		
	1 mes	5 (4,2)		
	6 meses	7 (5,8)		
	12 meses	11 (9,2)		

¹Asociada a un ictus; ²Asociado a un cierre agudo debido a una disección proximal no tratada; ³Se produjo otro caso de trombosis a los 10 días postprocedimiento; ⁴Asociado al caso de trombosis; ⁵Los dos casos de fallecimiento fueron debidos a: fallo cardíaco y paro cardíaco súbito; ⁶Asociado a fallo cardíaco; ⁷El paciente presentó angina inestable y reestenosis intraestent y fue derivado a CABG debido a la existencia de cardiopatía isquémica multivaso; ⁸De los 4 pacientes que presentaron síntomas anginosos, 3 fueron derivados a CABG y 1 a ICP con implantación de estent.

Anexo VI. Valoración de la calidad de los ECAs incluidos

ESTUDIO: Haude et al. (2013)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Alto riesgo	La aleatorización de los pacientes al grupo de tratamiento COMBO™ o DES se realiza mediante un ratio 2:1
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La asignación al grupo de tratamiento se realiza mediante sobre cerrado
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	El personal conoce el tipo de estent empleado en cada paciente (ECA simple ciego). No existe el cegamiento de los pacientes
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Una organización de investigación clínica independiente fue la responsable de la recogida de datos, monitorización de la seguridad, realización de angiografía, ultrasonografía y ecocardiografía y análisis de datos. La asignación de eventos adversos fue realizada por un comité de eventos clínicos
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados y el estudio incluye todos los resultados esperados
Otras consideraciones	Sesgo de publicación no detectado	
VALORACIÓN GLOBAL: moderado riesgo de sesgo		

ESTUDIO: Beijk et al. (2011)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Alto riesgo	La aleatorización de los pacientes al grupo de tratamiento Genous o DES se realiza mediante un ratio 1:1, no adecuadamente descrita.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	El método de ocultación no se describe.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	El personal conoce el tipo de estent empleado en cada paciente (ECA simple ciego). No existe el cegamiento de los pacientes
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Todos los eventos fueron asignados por un comité de eventos clínicos independiente cuyos miembros desconocen el tipo de estent asignado.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados y el estudio incluye todos los resultados esperados
Otras consideraciones	Sesgo de publicación no detectado Interrupción del ensayo	
VALORACIÓN GLOBAL: moderado riesgo de sesgo		

ESTUDIO: Boshra et al. (2011)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Alto riesgo	La aleatorización de los pacientes al grupo de tratamiento GENOUS™ o DES se realiza mediante un ratio 1:1
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	El método de ocultación no se describe
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	El personal conoce el tipo de estent empleado en cada paciente (ECA simple ciego). No se aporta información sobre el cegamiento de los pacientes
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	No hay información suficiente sobre la evaluación de resultados
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados y el estudio incluye todos los resultados esperados
Otras consideraciones	Sesgo de publicación no detectado	
VALORACIÓN GLOBAL: moderado riesgo de sesgo		

ESTUDIO: klomp et al. (2011)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se realizó una aleatorización por bloques de los casos registrado en un formulario electrónico del que dispone. El tamaño de estos se estableció aleatoriamente
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	El método de ocultación no se describe
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El personal conoce el tipo de estent empleado en cada paciente (ECA simple ciego). No se aporta información sobre el cegamiento de los pacientes
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Todos los eventos fueron asignados por un comité de eventos clínicos independiente cuyos miembros desconocen la asignación al grupo de tratamiento
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados y el estudio incluye todos los resultados esperados
Otras consideraciones	Sesgo de publicación no detectado	
VALORACIÓN GLOBAL: bajo riesgo de sesgo		

ESTUDIO: Bryston et al. (2010)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No hay información suficiente sobre el proceso de generación de la secuencia
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La asignación al grupo de tratamiento se realiza mediante sobre cerrado
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El personal conoce el tipo de estent empleado en cada paciente (ECA simple ciego). No se aporta información sobre el cegamiento de los pacientes
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Alto riesgo	La evaluación de los resultados no se realiza por parte de un comité independiente.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados y el estudio incluye todos los resultados esperados
Otras consideraciones	Sesgo de publicación no detectado	
VALORACIÓN GLOBAL: moderado riesgo de sesgo		

ESTUDIO: Beijk et al (2010)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se realizó una aleatorización por bloques. El tamaño de estos se estableció aleatoriamente de uno, dos, tres o cuatro
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La asignación al grupo de tratamiento se realiza mediante sobre cerrado y firmado que desconoce todo el personal del estudio
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El personal que realiza la intervención conoce el tipo de estent empleado en cada paciente (ECA simple ciego). No se aporta información sobre el cegamiento de los pacientes
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Todos los eventos fueron asignados por un comité de eventos clínicos independiente cuyos miembros desconocen la asignación al grupo de tratamiento
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados y el estudio incluye todos los resultados esperados
Otras consideraciones	Sesgo de publicación no detectado	
VALORACIÓN GLOBAL: bajo riesgo de sesgo		

Anexo VII. Valoración de la calidad de la evidencia de las series incluidas

	Pereira da Silva 2013	Cassese 2013	Santas-Alvarez 2012	Klomp 2012	Damman 2012	Silber 2011	Klomp 2011 3 años	Damman 2011	Klomp 2011 1 año	Beijk 2010	Chong 2010	Co 2008
1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
2. ¿Se describen las características de los participantes?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	No	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	No	No	Si	Si
4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	No	Si	Si	Si	Si	Si	Parcialmente	Si	Parcialmente	Si	No	Parcialmente
5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si
6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	No	Si	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Si	No	Parcialmente	Si	Si	Si	Si
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No
9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Parcialmente	Si	Si	Si	Parcialmente	Si

	Pereira da Silva 2013	Cassese 2013	Santas-Alvarez 2012	Klomp 2012	Damman 2012	Silber 2011	Klomp 2011 3 años	Damman 2011	Klomp 2011 1 año	Beijk 2010	Chong 2010	Co 2008
10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	No claro	Si	No claro	No claro	No claro	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si
11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	Parcialmente	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	Parcialmente
12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	Si	Si	No claro	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	Si	Si	Si	No	Si	Parcialmente	Parcialmente	No	No	No	Si	Si
15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	No	No	No	No	Si	No	No	No	Si	No	No	No
16. ¿Se describen los efectos adversos?	No	Parcialmente	No	No	Parcialmente	Si	No	Parcialmente	No	No	No	No
17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Parcialmente	No	No	Parcialmente	Si	Si	Parcialmente	Si	Parcialmente	Parcialmente	No	No
Puntuación total*	9/18	13/18	10/18	8/18	12/18	14/18	8/18	11/18	10/18	11/18	11/18	12/18
*Un estudio con ≥ 14 respuestas "si" ($\geq 75\%$) se considera de calidad aceptable.												

Anexo VIII. Perfiles de evidencia GRADE: eficacia del estent COMBO™ vs. estent liberador de paclitaxel TAXUS

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes/ media±DS		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios/ pacientes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	COMBO™	DES TAXUS	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Pérdida luminal tardía 9 meses												
1 ¹ 161	ECA	no es serio ²	no es serio ³	serio ⁴	serio ⁵	ninguno	0,39±0,45 mm	0,44±0,56 mm	-	DM 0,05 mm de pérdida luminal menos en COMBO™ (0,22 menos a 0,12 más) p= 0,57	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Reestenosis binaria 9 meses												
1 ¹ 161	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ⁵	ninguno	6/109 (5,5%)	5/52 (9,6%)	OR 0,55 (0,16 a 1,88) p= 0,34	41 reestenosis menos por 1000 (de 71 más a 79 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Éxito del procedimiento												
1 ¹ 183	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ⁵	ninguno	120/124 (96,8%)	58/59 (98,3%)	OR 0,52 (0,06 a 4,73) p= 0,56	15 pacientes menos con éxito por 1000 (de 13 más a 206 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad por todas las causas 12 meses												
1 ¹ 183	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ²⁵	ninguno	2/124 (1,6%)	0/59 (0%)	OR 2,43 (0,1 a 51,39) p= 0,57	0 fallecimientos menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad cardíaca 12 meses												
1 ¹ 183	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ²⁵	ninguno	1/124 (0,8%)	0/59 (0%)	OR 1,45 (0,06 a 36) p= 0,82	0 fallecimientos menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
IAM (no onda Q) periprocedimiento												
1 ¹ 183	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ²⁵	ninguno	3/124 (2,4%)	1/59 (1,7%)	OR 1,44 (0,15 a 14,1) p= 0,76	7 IAM más por 1000 (de 14 menos a 179 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes/ media±DS		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios/ pacientes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	COMBO™	DES TAXUS	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
IAM (no onda Q) 12 meses												
1 ¹ 183	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ⁵	ninguno	3/124 (2,4%)	1/59 (1,7%)	OR 1,44 (0,15 a 14,1) p= 0,76	7 IAM más por 1000 (de 14 menos a 179 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Revascularización lesión diana (TLR) periprocedimiento												
1 ¹ 183	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ²⁵	ninguno	3/124 (2,4%)	1/59 (1,7%)	OR 1,44 (0,15 a 14,1) p= 0,76	7 revascularizaciones más por 1000 (de 14 menos a 179 más)	⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Revascularización lesión diana (TLR) 12 meses												
1 ¹ 183	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ²⁵	ninguno	11/124 (8,9%)	6/59 (10,2%)	OR 0,86 (0,30 a 2,4) p= 0,78	13 revascularizaciones menos por 1000 (de 69 menos a 115 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Revascularización vaso diana (TRV) periprocedimiento												
1 ¹ 183	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ²⁵	ninguno	3/124 (2,4%)	1/59 (1,7%)	OR 1,44 (0,15 a 14,1) p= 0,76	7 revascularizaciones más por 1000 (de 14 menos a 179 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Revascularización vaso diana (TRV) 12 meses												
1 ¹ 183	ECA	no es serio	no es serio ³	no es serio	serio ⁵	ninguno	13/124 (10,5%)	7/59 (11,9%)	OR 0,87 (0,33 a 2,31) p= 0,78	14 revascularizaciones menos por 1000 (de 76 menos a 119 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; DM: diferencia de medias.												
¹ Haude et al 2013 (REMEDEE Trial).												
² Riesgo de sesgo moderado debido a dudas relacionadas con la secuencia de aleatorización y que no existe cegamiento de los pacientes ni de los clínicos.												
³ No fue posible calcular la inconsistencia debido a que solo se dispone de un estudio en el desenlace.												
⁴ Variable angiográfica que puede estar no asociada a un efecto clínico.												
⁵ El intervalo de confianza es amplio e incluye al 1.												

Anexo IX. Perfiles de evidencia GRADE: eficacia del estent GENOUS™ vs. estent liberador de fármaco

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes/ media±DS		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios/ pacientes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	GENOUS™	DES	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% CI)		
Pérdida luminal tardía 1 año												
1 ¹ 90	ECA	no es serio	no es serio ²	serio ³	no es serio	ninguno	1,14±0,64 mm	0,55±0,61 mm	-	DM 0,59 mm más de pérdida luminal (0,33 más a 0,85 más alto) p<0,00001	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Éxito del procedimiento clínico												
1 ⁴ 193	ECA	serio ⁵	no es serio ²	no es serio	serio ⁶	ninguno	96/98 (98,0%)	94/95 (98,9%)	OR 0,51 (0,05 a 5,73) p= 0,59	10 paciente menos con éxito por 1000 (de 9 más a 165 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Mortalidad por todas las causas 1 año												
2 ⁷ 815	ECA	no es serio	serio ⁸	no es serio	serio ⁶	ninguno	9/402 (2.2%)	6/413 (1.5%)	OR 1,55 (0,55 a 4,39) p= 0,41	8 fallecimientos más por 1000 (de 6 menos a 46 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Mortalidad por todas las causas 2 años												
1 193	ECA	serio ¹	no es serio ²	no es serio	serio ⁶	ninguno	5/98 (5.1%)	4/95 (4.2%)	OR 1,22 (0,32 a 4,70) p= 0,77	9 fallecimientos más por 1000 (de 28 menos a 129 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Mortalidad cardíaca 1 año												
2 815	ECA	no es serio	no es serio ⁹	no es serio	serio ⁶	ninguno	6/402 (1,5%)	3/413 (0,7%)	OR 2,11 (0,52 a 8,53) p=0,29	8 fallecimientos más por 1000 (de 3 menos a 51 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad cardíaca 2 años												
1 193	ECA	serio ¹	no es serio ²	no es serio	serio ⁶	ninguno	1/98 (1,0%)	0/95 (0%)	OR 2,94 (0,12 a 73) p= 0,51	0 fallecimientos menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes/ media±DS		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios/ pacientes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	GENOUS™	DES	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% CI)		
Trombosis estent definitiva/probable 1 año												
2 815	ECA	no es serio	serio ¹⁰	no es serio	serio ⁶	ninguno	6/402 (1,5%)	5/413 (1,2%)	OR 0,92 (0,02 a 53,9) p= 0,97	1 trombosis menos por 1000 (de 12 menos a 386 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Trombosis estent definitiva/probable 2 años												
1 193	ECA	serio ¹	no es serio ²	no es serio	serio ⁶	ninguno	0/98 (0%)	4/95 (4,2%)	OR 0,10 (0,01 a 1,94) p=0,13	38 trombosis menos por 1000 (de 36 más a 42 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
IAM periprocedimiento												
1 193	ECA	serio ¹	no es serio ²	no es serio	serio ⁶	ninguno	3/98 (3,1%)	2/95 (2,1%)	OR 1,47 (0,24 a 8,99) p= 0,68	10 IAM más por 1000 (de 16 menos a 141 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
IAM 1 año												
2 815	ECA	no es serio	serio ¹¹	no es serio	serio ⁶	ninguno	16/402 (4,0%)	10/413 (2,4%)	OR 1,65 (0,74 a 3,66) p= 0,77	15 IAM más por 1000 (de 6 menos a 59 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
IAM 2 años												
1 193	ECA	no es serio	no es serio ²	no es serio	serio ⁶	ninguno	3/98 (3,1%)	6/95 (6,3%)	OR 0,47 (0,11 a 1,93) p= 0,29	32 IAM menos por 1000 (52 más a 56 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes/ media±DS		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios/ pacientes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	GENOUSTM	DES	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% CI)		
Revascularización lesión diana (TLR) 1 año												
2 815	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	58/402 (14,4%)	27/413 (6,5%)	OR 2,40 (1,49 a 3,87) p= 0,0003	78 revascularizaciones más por 1000 (de 29 más a 148 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
Revascularización lesión diana (TLR) 2 años												
1 193	ECA	serio ¹	no es serio ²	no es serio	serio ⁶	ninguno	15/98 (15,3%)	12/95 (12,6%)	OR 1,25 (0,55 a 2,83) p=0,59	27 revascularizaciones más por 1000 (de 5 menos a 164 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Revascularización del vaso diana (TVR) 1 año												
2 815	ECA	no es serio	serio ¹²	no es serio	serio ⁶	ninguno	2/402 (0,5%)	5/413 (1,2%)	OR 0,66 (0,01 a 32,92) p= 0,84	4 revascularizaciones menos por 1000 (de 12 menos a 275 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Revascularización vaso diana (TVR) 2 años												
1 193	ECA	serio ¹	no es serio ²	no es serio	serio ⁶	ninguno	2/98 (2,0%)	2/95 (2,1%)	OR 0,97 (0,13 a 7,02) p= 0,97	1 revascularización menos por 1000 (de 18 menos a 110 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Tasa uso antigregación plaquetaria 1 mes												
1 193	ECA	serio ¹	no es serio ²	no es serio	no es serio	ninguno	83/98 (84,7%)	94/95 (98,9%)	OR 0,06 (0,01 a 0,46) p= 0,007	140 pacientes menos con terapia por 1000 (de 12 menos a 505 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes/ media±DS		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios/ pacientes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	GENOUS™	DES	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% CI)		
Tasa uso antiagregación plaquetaria 6 meses												
2	ECA	no es serio ¹³	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	258/402 (64,2%)	369/413 (89,3%)	OR 0,21 (0,15 a 0,31) p<0,00001	256 pacientes menos con terapia por 1000 (de 171 menos a 336menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
Tasa uso antiagregación plaquetaria 1 año												
2 815	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	214/402 (53,2%)	308/413 (74,6%)	OR 0,37 (0,28 a 0,51) p<0,00001	239 pacientes menos con terapia por 1000 (de 171 menos a 304 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
Tasa uso antiagregación plaquetaria 2 años												
1 193	ECA	serio ¹	no es serio ²	no es serio	serio ⁶	ninguno	13/98 (13,3%)	21/95 (22,1%)	OR 0,54 (0,25 a 1,15) p=0,11	88 pacientes menos con terapia por 1000 (de 25 más a 155 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
IC: intervalo de confianza; OR: Odds ratio; DM: diferencia de medias.												
¹ Beijk et al. (2010); solo evaluado en 90 pacientes.												
² No fue posible calcularla al tratarse de un único estudio para el desenlace.												
³ Variable angiográfica que puede estar no asociada a un efecto clínico.												
⁴ Beijk et al. (2011).												
⁵ La aleatorización de los pacientes al grupo de tratamiento GENOUS™ o DES se realiza mediante un ratio 1:1. El método de ocultación no se describe.												
⁶ El intervalo de confianza incluye el 1 y es amplio.												
⁷ Beijk et al. (2011), Klomp et al. (2011).												
⁸ A pesar de que no hay heterogeneidad significativa (Chi ² = 1,16, p= 0,18; I ² = 14%), la dirección de los efectos mostrados por los estudios es opuesta.												
⁹ No fue posible calcularla al no existir eventos en alguno de los grupos comparados.												
¹⁰ Existe heterogeneidad importante (Chi ² = 5,07, p= 0,02; I ² = 80%).												
¹¹ Existe heterogeneidad importante (Chi ² = 4,74, p= 0,03; I ² = 79%).												
¹² Existe heterogeneidad importante (Chi ² = 3,45, p= 0,06; I ² = 71%).												
¹³ El estudio de Beijk et al. (2011) presenta riesgo de sesgo, mientras que estudio de Klomp et al. (2011) tiene un riesgo de sesgo moderado. Se ha optado por no bajar la calidad de la evidencia por este criterio ya que el segundo estudio tiene mayor peso en la determinación del efecto.												

Anexo X. Perfiles de evidencia GRADE: eficacia del estent GENOUS™ vs. estent metálico

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes/ media±DS		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios/ pacientes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	GENOUS™	BMS	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Pérdida luminal tardía (Genous vs B MS) 6 meses												
1 ¹ 88	ECA	no es serio ²	no es serio ³	serio ⁴	serio ⁵	ninguno	0,98±0,7 mm	0,79±0,47 mm	-	DM 0,19 mm de pérdida luminal más (0,06 menor a 0,44 más) p= 0,13	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Reestenosis binaria (Genous vs B MS) 6 meses												
2 ⁹ 125	ECA	serio ¹	no es serio ⁷	no es serio	serio ⁵	ninguno	23/63 (36.5%)	22/62 (35.5%)	OR 1,04 (0,51 a 2,13) p= 0,79	9 reestenosis más por 1000 (de 136 menos a 185 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Éxito del procedimiento												
1 ¹ 138	ECA	no es serio ²	no es serio ³	no es serio	no es serio	ninguno	19/19 (100%)	18/18 (100%)	No estimable	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
Mortalidad cardíaca 6 meses												
2 ⁹ 138	ECA	serio ¹	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	2/69 (2,9%)	2/69 (2,9%)	OR 1,00 (017 a 5,93) p= 1,00	0 fallecimientos menos por 1000 (de 24 menos a 121 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Trombosis estent definitiva/probable 6 meses												
2 ⁹ 138	ECA	serio ¹	no es serio ⁷	no es serio	serio ³	ninguno	3/69 (4,3%)	0/69 (0,0%)	OR 7.44 (0,37 a 147,92) p= 0,19	0 trombosis menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes/ media±DS		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios/ pacientes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	GENOUST™	BMS	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
IAM periprocedimiento												
2º 138	ECA	serio ¹	serio ⁸	no es serio	serio ³	ninguno	1/69 (1,%)	1/69 (1,4%)	OR 1,00 (0,10 a 9,88) p= 1,00	0 IAM menos por 1000 (de 13 menos a 112 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
IAM 6 meses												
2º 138	ECA	serio ¹	serio ⁹	no es serio	serio ³	ninguno	8/69 (11,6%)	11/69 (15,9%)	OR 0,83 (0,09 a 7,50) p= 0,86	23 IAM menos por 1000 (de 143 menos a 428 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
Revascularización lesión diana (TLR) 6 meses												
2º 138	ECA	serio ¹	no es serio ⁷	no es serio	serio ³	ninguno	7/69 (101%)	2/69 (2,9%)	OR 3,91 (0,77 a 19,83) p= 0,10	76 revascularizaciones más por 1000 (de 7 menos a 343 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
IC: intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; DM: diferencia de medias; IAM: infarto agudo de miocardio												
¹ Boshra et al. (2011). ² El método de generación de la secuencia de aleatorización y la ocultación de la asignación podría no haber sido adecuada. No se indica si la evaluación de los resultados fue cegada. ³ No fue posible determinar la inconsistencia por tratarse de un único estudio para el desenlace. ⁴ Variable angiográfica que puede no estar asociada con un efecto clínico. ⁵ El intervalo de confianza es amplio e incluye el 1. ⁶ Boshra et al. (2011); Bystrom et al. (2010). ⁷ No fue posible determinar la inconsistencia por falta de eventos en alguno de los grupos. ⁸ Aunque no existe heterogeneidad (Chi²= 0,94, p= 0,33; I²= 0%), la dirección del efecto medido por los estudios es opuesta.												

