

# Estents capturadores de células progenitoras de endotelio en el tratamiento de estenosis coronarias

CT2015/01

CONSULTAS TÉCNICAS

**avalia-t**

Axencia de Avaliación de  
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia



# **Estents capturadores de células progenitoras de endotelio en el tratamiento de estenosis coronarias**

CT2015/01

Santiago de Compostela, junio de 2015

**Dirección avalia-t**

*M<sup>a</sup> Luisa López García*

**Autores**

*Raquel Barbosa Lorenzo*

*Gerardo Atienza Merino*

**Documentalista**

*Teresa Mejuto Martí*

Xunta de Galicia  
Consellería de Sanidade  
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia  
Santiago de Compostela 2015

Para citar este documento:

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; CT2015/01

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t) agradece a **D. Nicolás Vázquez González**, Jefe de Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, sin que la colaboración del revisor externo presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

**Declaración de intereses:** los autores declaran la no existencia de conflictos de interés en la elaboración de este informe.

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t**

**Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública**

**Consellería de Sanidad**

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541831 Fax: 881 542854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es>

Correo electrónico: [avalia-t@sergas.es](mailto:avalia-t@sergas.es)

DL: C 76-2016

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE TABLAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	9
RESUMEN.....	11
SUMMARY.....	13
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1.1.EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD.....	16
1.2.DIAGNÓSTICO.....	17
1.3.TRATAMIENTO.....	18
1.3.1.Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).....	18
1.3.2.Estent capturadores de células progenitoras endoteliales (EPCC-stent).....	21
<b>2.OBJETIVO.....</b>	<b>25</b>
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
3.1.REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	27
3.2.CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS.....	28
3.3.CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS, EXTRACCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	28
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
4.1.RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	31
4.2.CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS.....	32
4.3 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESTENT DUAL COMBO®.....	40
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
5.1.METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN Y LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS (GENOUS®).....	41
5.2.ÍNFORMES DE EVALUACIÓN Y METANÁLISIS PUBLICADOS.....	42
5.3.FUNDAMENTOS Y ANTECEDENTES DE LA UTILIZACIÓN CLÍNICA DE EPCC.....	43
5.4.EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS EPCC-ESTENT EN COMPARACIÓN CON DES Y BMS.....	44
5.5.NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	49
5.6.COSTE DE LA TÉCNICA.....	50
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>51</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>53</b>
ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	53
ANEXO 2. NIVELES DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS (CEBM, 2011).....	57
ANEXO 3. VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGOS DE LOS ESTUDIOS.....	59
ANEXO 4. TABLAS DE EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	63
ANEXO 5. ESTUDIOS EXCLUIDOS.....	71
ANEXO 6 ESTUDIOS EN MARCHA.....	73
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>91</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

**ACTP:** angioplastia coronaria transluminal percutánea.

**BLF:** balón liberador de fármaco.

**BMS:** *bare metal stent* (estent metálico)

**BVS:** *Bioresorbable Vascular Scaffold*.

**CABG:** *Coronary Artery Bypass Graft* (cirugía de revascularización aortocoronaria).

**CI:** cardiopatía isquémica.

**DES:** *drug eluting stent* (estents farmacoactivos o liberadores de fármacos)

**ECA:** ensayo clínico aleatorizado.

**ECG:** electrocardiograma.

**EPCC:** estents capturadores de células progenitoras de endotelio.

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

**IAM:** infarto agudo de miocardio.

**MACE:** *major adverse cardiac events* (eventos adversos graves de origen cardíaco).

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

**QCA:** *quantitative coronary angiography* (angiografía coronaria cuantitativa).

**RFF:** reserva fraccional de flujo.

**TLR:** revascularización de la lesión diana.

**TVR:** revascularización del vaso diana.

**SCA:** síndrome coronario agudo.

**SCACEST:** síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

**SCASEST:** síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.





## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión de estudios.....	28
Tabla 2: Definiciones de las variables de resultado.....	30
Tabla 3: Características de los estudios incluidos en la revisión.....	33
Tabla 4: Principales resultados de los estudios incluidos en la revisión.....	34
Tabla 5: Resumen del análisis conjunto de los principales resultados de los estudios incluidos.EPCC vs DES.....	48



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de acción de los estent capturadores de células progenitoras de endotelio.....	21
Figura 2: Mecanismo de acción de los estent Combo® liberadores de sirolimus.....	22
Figura 3: Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.....	31
Figura 4: Trombosis del estent: EPCC vs DES.....	37
Figura 5: Trombosis del estent: EPCC vs BMS.....	37
Figura 6: MACE: EPCC vs DES.....	38
Figura 7: MACE: EPCC vs BMS.....	38
Figura 8: Infarto agudo de miocardio: EPCC vs DES.....	39
Figura 9: Infarto agudo de miocardio: EPCC vs BMS.....	39
Figura 10: Mortalidad cardíaca: EPCC vs DES.....	39
Figura 11 : Mortalidad cardíaca: EPCC vs BMS.....	40
Figura 12: Revascularización lesión diana: EPCC vs DES.....	40
Figura 13: Revascularización lesión diana: EPCC vs BMS.....	40
Figura 14: Revascularización del vaso diana: EPCC vs DES.....	41
Figura 15: Revascularización del vaso diana: EPCC vs BMS.....	41
Figura 16: Revascularización del vaso diana: EPCC vs DES.....	42
Figura 17: Mortalidad por todas las causas:EPCC vs BMS.....	42



## RESUMEN

**Introducción:** La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados. Actualmente, el principal tratamiento de las lesiones coronarias es la intervención coronaria percutánea (ICP), con dilatación e implantación de estents metálicos y liberadores de fármacos. En los últimos años ha surgido un nuevo concepto de estents capturadores de células progenitoras endoteliales (EPCC), recubiertos de anticuerpos murínicos monoclonales CD34, que capturan las células progenitoras endoteliales circulantes con la finalidad de potenciar la cicatrización vascular, reduciendo así el riesgo de trombosis.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad y seguridad de la angioplastia con estents capturadores de células progenitoras endoteliales en pacientes con cardiopatía isquémica debido a estenosis coronaria.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica en las principales bases de datos (hasta el 29 de mayo de 2015): HTA (*Health Technology Assessment*), DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), Biblioteca Cochrane Plus, Medline y Embase entre otras. Se completó con una búsqueda general en internet para localizar literatura gris. Se seleccionaron sólo los estudios que utilizaran como grupo control pacientes con la implantación de cualquier otro estent. La evaluación de la calidad de los estudios se realizó mediante la valoración del nivel de evidencia del Centre for Evidence based Medicine de Oxford de 2011 y mediante la evaluación de riesgo propuesta por la Colaboración Cochrane. Los datos fueron recogidos en tablas de evidencia. Finalmente, se realizó un metaanálisis con los estudios que utilizaron como grupo de intervención el estent Genous®.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 8 estudios, de los que 7 evaluaron el estent Genous® (4 ensayos clínicos aleatorizados, 3 estudios de carácter observacional) y uno el estent Combo®, presentando algunos de ellos limitaciones metodológicas. En la evaluación de Genous® se incluyeron un total de 2772 pacientes, de los que 1149 recibieron dicho estent, 466 recibieron un estent liberador de fármacos y 1157 estent metálicos. El rango de tiempo de seguimiento osciló entre 6 meses a 2 años. El análisis conjunto de los datos no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los estent EPCC y los metálicos o liberadores de fármacos, excepto en la variable compuesta por muerte cardíaca, infarto de miocardio o la revascularización de la lesión diana. En esta variable se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPCC y DES (OR: 2,27; IC95% 1,47-3,49).

**Discusión y Conclusiones:** En esta revisión se ha comparado de forma independiente los estents EPCC con BMS y DES, debido a que estudios previos muestran resultados clínicos distintos. Algunos estudios incluidos mostraron limitaciones metodológicas que podrían afectar a los resultados. El análisis conjunto de los estudios que evaluaron la eficacia y seguridad del estent Genous® no mostró diferencias estadísticamente significativas al compararlos con estents metálicos o liberadores de fármacos, excepto en la evaluación de la variable compuesta MACE, con un mayor porcentaje significativo de eventos en el grupo tratado con estents EPCC con respecto a los tratados con DES. La evidencia sobre Combo® se basa en un único estudio, siendo necesario disponer de más estudios comparativos para poder realizar conclusiones.



## SUMMARY

**Introduction:** Ischaemic heart disease is one of the leading causes of morbidity and mortality in developed countries. Currently, the principal treatment for coronary lesions is percutaneous coronary intervention, with dilatation and implantation of bare-metal stents (BMSs) and drug-eluting stents (DESs). Recent years have witnessed the emergence of a new concept in the form of endothelial progenitor cell capture (EPCC) stents coated with murine monoclonal CD34 antibodies, which capture circulating endothelial progenitor cells in order to boost vascular healing and so reduce the risk of thrombosis.

**Objectives:** To assess the effectiveness and safety of angioplasty using EPCC stents on patients with ischaemic heart disease due to coronary stenosis.

**Methods:** We conducted a systematic search of the scientific literature contained in the leading databases (until 29 May 2015), i.e., Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), Cochrane Plus Library, Medline and Embase, among others. This was then completed with a general Internet search to locate grey literature. We selected only those studies that had used patients with implantation of any other stent as the control group. The quality of the scientific evidence was evaluated using the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. Data were collected and summarised in evidence tables. Lastly, a meta-analysis was performed with the studies that had used the Genous® stent as the intervention group.

**Results:** Of the total of 8 studies included, 7 assessed the Genous® stent (4 randomised clinical trials, 3 observational studies) and one the Combo® stent, with some of these studies displaying methodological limitations. The assessment of the Genous® stent covered a total of 2772 patients: of these, 1149 received the Genous® stent, 466 a drug-eluting stent and 1157 a bare-metal stent. Follow-up time ranged from 6 months to 2 years. Joint analysis of the data showed no statistically significant differences between EPCC stents and the BMSs and DESs, except in the composite variable made up of cardiac death, myocardial infarction and target lesion revascularisation. In the case of this variable, statistically significant differences were observed between the EPCC and DES groups (OR: 2.27; 95% CI 1.47-3.49).

**Discussion and conclusions:** In this review, EPCC stents were independently compared to BMSs and DESs, due to the fact that previous studies had reported different clinical outcomes. Some studies displayed methodological limitations which might have affected the results. Joint analysis of the studies which had assessed the efficacy and safety of the Genous® stent showed no statistically significant differences when this was compared to the BMS and DES, except in the evaluation of the composite variable comprising major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE), with a significantly higher percentage of such events in the group treated with EPCC stents than in the group treated with DESs. Since the evidence on the Combo® stent was based on a single study, more comparative studies will have to be conducted before any conclusions can be drawn.





## 1. INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es un conjunto de trastornos debidos a un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno del músculo cardíaco. La causa más frecuente es la enfermedad coronaria debida a formación de placas ateroscleróticas en una arteria epicárdica coronaria. Este proceso tiene un carácter insidioso y comienza con la formación de estrías grasas, que con el tiempo progresan a placas ateroscleróticas formadas por grasa, células musculares lisas, fibroblastos y matriz intercelular debajo de la íntima vascular, que culminan en oclusiones trombóticas y eventos coronarios. Otras causas menos frecuentes de isquemia coronaria son el incremento de la demanda de oxígeno por el miocardio, que sucede en la hipertrofia ventricular izquierda por estenosis aórtica o secundaria a hipertensión, o en alteraciones del transporte de oxígeno, como en la anemia grave o en la carboxihemoglobinemia (1).

Los principales factores de riesgo de la aterosclerosis son el tabaquismo, la dislipemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Otros factores de riesgo asociados son el sedentariamo, la obesidad de distribución central-abdominal, la posmenopausia, el consumo de alcohol y factores inflamatorios y trombogénicos.

Existen diversas clasificaciones de la cardiopatía isquémica, y atendiendo a su forma clínica podemos diferenciar (2):

- Isquemia silente: consiste en una estenosis crónica y progresiva de la luz coronaria, caracterizada por ausencia de dolor. En el ECG puede observarse un descenso del segmento ST, alteraciones de la onda T durante la isquemia o no haber cambios. No se acompaña de elevación enzimática.
- Angina estable: consiste en una estenosis crónica y progresiva de la luz coronaria, caracterizada por episodios de dolor anginoso con el esfuerzo. En el ECG se puede observar un descenso del segmento ST, alteraciones de la onda T durante la angina o sin cambios. Tampoco se acompaña de elevación enzimática.
- Infarto agudo de miocardio (o síndrome coronario agudo con elevación del ST): consiste en una obstrucción trombótica completa y aguda de la luz arterial por rotura y trombosis de la placa aterosclerótica. Se acompaña de dolor retroesternal con alteraciones en el ECG (ascenso del ST, onda Q) y elevaciones enzimáticas.
- Angina inestable (síndrome coronario agudo sin ascenso del ST): consiste en una obstrucción aguda e incompleta por rotura y trombosis no oclusiva. Se acompaña de

dolor y no suele haber elevación enzimática. En el ECG no hay ascenso del ST, aunque puede haber descenso del mismo y/o alteraciones de la onda T.

### 1.1. Epidemiología de la enfermedad

En 2012, la cardiopatía isquémica fue la principal causa de mortalidad a nivel mundial en los países desarrollados. A pesar de que desde 1990 las tasas globales de mortalidad estandarizada por edad de cardiopatía isquémica han disminuido, la tasa estimada en 2013 en Europa fue de 249,5 muertes por 100 000 habitantes (3).

En Europa la enfermedad coronaria cuenta con casi 1,8 millones de muertes, lo que supone el 20% del total de las muertes, existiendo variaciones importantes entre los diferentes países (4).

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. En 2013 causaron 117 484 muertes (53 487 en varones y 63 997 en mujeres), lo que supone el 30,09% de todas las defunciones, con una tasa estandarizada de mortalidad por causa de muerte de 1,86 por 1000 (1,77 en varones y 1,92 en mujeres). Durante el año 2013, la enfermedad isquémica del corazón produjo 33 413 muertes, lo que supone un 8,56% de todas las defunciones, de las que 19 402 ocurrieron en varones y 14 011 en mujeres. Actualmente en España, la enfermedad isquémica del corazón ocasiona el mayor número de muertes cardiovasculares (28,44% en total, un 36,27% en varones y un 21,89% en mujeres). Dentro de la enfermedad isquémica del corazón, el infarto agudo de miocardio supone el 49,5% de los casos (5).

Según los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, la cardiopatía isquémica presentó en 2013 una tasa de hospitalización de 385 y 153 casos por 100 000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente, siendo el número de altas hospitalarias de 125 000 (88 369 en hombres y 36 226 en mujeres). Según datos del 2013 del INE, la cardiopatía isquémica produjo un total de 807 121 estancias hospitalarias, siendo la estancia media del ingreso hospitalario para el IAM de 7,11 días en hombres y 7,68 en mujeres, para la angina de 4,79 días en hombres y 4,86 días en mujeres y para otras enfermedades isquémicas, de 5,89 días en hombres y 6,38 días en mujeres (6).

En nuestro país, los datos del Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de 2013 muestra que el número de intervenciones coronarias percutáneas se está incrementando respecto a años previos. Así, en 2013 se registraron 99 417 implantes de estents en los hospitales que han reportado datos. De estos, el 2,1% corresponden a dispositivos biorreabsorbibles y el 61,5% a liberadores de fármacos, sin que se haga referencia al uso de estents capturadores de anticuerpos (7).

Los años potenciales de vida perdidos (APVP) por cardiopatía isquémica en el mundo se situó en 2173 años por cada 100 000 habitantes en el mundo y en 4671/100 000 en Europa. En la distribución por sexos, la franja de edad con mayor pérdida o discapacidad fue la de 50 a 69 años en hombres y en mayores de 70 años en mujeres. Según la base de datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo (OCDE), ésta tasa fue en 2011 en España, de 149 años perdidos/100 000 habitantes (254 para los hombres y 46 para las mujeres) (8) .

En cuanto al impacto económico, los costes absolutos por enfermedad coronaria supusieron en 2009 un 33% del total de costes directos en salud, con un 20% de pérdida de productividad debida a mortalidad y un 9% por morbilidad. Los costes del cuidado informal fueron del 38%. En España el valor monetario absoluto fue de 1 462 780 € en 2009, es decir, 32 € per cápita (media europea: 40 € per cápita) (9).

### 1.2. Diagnóstico

Para el desarrollo de este apartado se ha seguido la Guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica, publicada por la Sociedad Española de Cardiología (10).

Para el diagnóstico de la enfermedad coronaria se dispone de un amplio abanico de pruebas, cuya utilización dependerá fundamentalmente del estado del paciente, del resultado de pruebas previas y de la disponibilidad de cada centro. En líneas generales, las pruebas de esfuerzo y las técnicas de imagen permitirán abordar las distintas necesidades de cada tipo de enfermedad coronaria: documentar la isquemia, estratificar el riesgo, tanto en angina estable como en el síndrome coronario agudo, y valorar la elección del tratamiento más idóneo.

Las pruebas de esfuerzo son habitualmente la primera opción en pacientes con una probabilidad intermedia de enfermedad coronaria obstructiva, mientras que para los pacientes con una probabilidad más elevada se prefiere utilizar directamente una prueba invasiva.

Debido a su disponibilidad y su bajo coste, el electrocardiograma (ECG) de esfuerzo es la prueba más utilizada para confirmar la naturaleza anginosa de los síntomas y para proporcionar evidencia objetiva de isquemia inducible. Sin embargo, se trata de una prueba de precisión limitada, especialmente en mujeres. Muchos de los pacientes con una probabilidad intermedia de enfermedad coronaria tras el ECG de esfuerzo son reclasificados en grupos de probabilidad más alta o más baja tras la realización de pruebas de imagen funcionales no invasivas.

Para la detección de enfermedad coronaria se utilizan habitualmente dos técnicas angiográficas no invasivas, la angiografía coronaria por tomografía computarizada con multi-detector (TCMD) y la imagen por resonancia magnética (IRM). Para la detección de la isquemia cardíaca, las técnicas de imagen con estrés mejor establecidas son la ecocardiografía y la gammagrafía de perfusión, que pueden combinarse con pruebas por esfuerzo o por estrés farmacológico.

Entre las nuevas técnicas de imagen con estrés se incluye la IRM de estrés, la tomografía por emisión de positrones (PET) y técnicas combinadas. El término imagen híbrida se refiere a los sistemas de imagen en los que en el mismo escáner se combinan dos modalidades de imagen (TCMD y PET, TCMD y TC por emisión monofotónica [SPECT]), lo que permite la realización de ambos estudios en una misma sesión.

### 1.3. Tratamiento

El tratamiento de la cardiopatía isquémica consiste fundamentalmente en la instauración de un tratamiento médico óptimo y en valorar el restablecimiento del flujo sanguíneo en la zona afectada mediante la revascularización. La opción de tratamiento dependerá de múltiples factores, como el tipo específico de enfermedad coronaria (estable, inestable), la complejidad anatómica de las lesiones, la capacidad funcional, etc (10).

Las principales técnicas de revascularización coronaria son (11):

- Cirugía de revascularización aortocoronaria (CABG, coronary artery bypass graft).- realizada con derivación arterial o injerto venoso distal al segmento del vaso coronario afectado mediante cirugía.
- Angioplastia coronaria transluminal percutánea: dilatación de la zona arterial afectada, que en la mayoría de los casos requiere posterior colocación de un estent coronario (endoprótesis) sobre la lesión, con el objetivo de evitar el cierre prematuro.

#### 1.3.1. Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)

En la ACTP, la localización y caracterización de las lesiones se realiza mediante coronariografía. Habitualmente se introduce una guía sobre la que avanza un catéter, a través del cual se introducirá el balón adecuado para la realización de la angioplastia, que puede asociarse a la colocación de una endoprótesis o estent que al expandirse mantiene el vaso permeable.

### *Balones de angioplastia*

La utilización de los balones de angioplastia se realiza mediante catéteres de doble luz, una para avanzar a lo largo de la guía y una segunda que conecta el sistema de inflado con el balón. En función del sistema empleado para avanzar a través de la guía, existen distintos tipos de catéteres-balón de angioplastia. Una característica de los balones es su *compliance*, definida como el incremento del diámetro en función del incremento de la presión de inflado. En cuanto al diámetro, existen balones desde 1mm hasta 4,5mm de diámetro, y la longitud puede oscilar entre 6 y 40 mm de longitud. Además de estas características, hay que tener también en cuenta la navegabilidad o capacidad de avanzar el balón a través de la guía hasta la lesión diana, y la capacidad de empuje, o de avanzar a través de la lesión.

En la actualidad se han comercializado balones farmacoactivos, compuestos por una matriz no polimérica recubierta de un antimitótico altamente lipofílico, el paclitaxel, en dosis que oscila entre 2 y 3  $\mu/\text{mm}^2$ . La composición de la matriz portadora varía entre los distintos modelos de BLF, así como los excipientes utilizados. El balón liberador de fármaco va colocado al final de un catéter de angioplastia estándar. El catéter se introduce hasta la lesión, donde el balón es inflado durante un tiempo que varía entre 30 y 60 segundos, y el paclitaxel es liberado en la pared del vaso donde inhibe la proliferación de la neointima.

### *Estent coronarios: estructura y tipos*

La implantación de los estents es una de las técnicas frecuentemente empleada en el tratamiento de la estenosis coronaria. Desde los primeros dispositivos, han evolucionado considerablemente, existiendo una importante variedad. Parte de las investigaciones se centran en la búsqueda de estents que disminuyan el riesgo de reestenosis y trombosis.

En la composición del estent hay que considerar, además de la propia plataforma, si incorpora alguna sustancia farmacológica antiproliferativa, así como el polímero o sistema de transporte y difusión a la pared arterial de esa sustancia (12, 13).

*Plataforma del estent:* el material utilizado en los estents consiste en diferentes aleaciones metálicas, habitualmente acero inoxidable 316L (aleación de hierro, cromo y níquel), aleaciones de cromo-cobalto y las de nitinol. Las dos primeras suelen utilizarse en los estents expandibles con balón, y las de nitinol en los estents autoexpandibles. Un aspecto a considerar es la posible corrosión de los estents, siendo los de acero inoxidable los más vulnerables. Los de aleación de cromo-cobalto tienen mayor dureza, lo que permite

reducir el grosor del alambre. Respecto al diseño morfológico, los estents se pueden dividir en de tipo espiral y de diseño tubular ranurado y modular.

*Polímero:* los actuales estents incorporan sustancias farmacoactivas a una matriz polimérica fijada sobre la superficie metálica del propio estent, liberándose de forma controlada en la pared arterial. El mecanismo de acción de los polímeros varía según sean o no biodegradables (bioestables). En los polímeros no biodegradables, la difusión del fármaco se realiza por gradiente de concentración entre el polímero y el tejido, y una vez que el fármaco se ha liberado del estent y el efecto farmacológico desaparece, el polímero permanece en contacto con la pared vascular. En función de su composición, el polímero puede causar en mayor o menor medida fenómenos inflamatorios indeseables. Los compuestos de ácido poliláctico constituyen la base de muchos de los nuevos polímeros biodegradables y se caracterizan porque tras liberar de manera programada el fármaco, desaparecerían por completo de la pared arterial. Sin embargo, su principal reto es el de sincronizar su degradación con el final de la liberación programada del fármaco. Por último, se han comercializado estent completamente biodegradables o reabsorbibles, en los que no sólo el polímero, sino la plataforma entera, termina por desaparecer. Estos dispositivos tendrían la ventaja de que permitirían una restauración completa de todas las funciones de la pared vascular, y evitarían el «fenómeno corsé» del estent en el vaso sanguíneo.

*Fármaco:* aunque durante la última década se han evaluado múltiples fármacos antiinflamatorios, inmunodepresores y antiproliferativos, el sirolimus y sus derivados ( everolimus, zotarolimus y biolimus A-9) y los taxanos (tacrolimus, paclitaxel, pimecrolimus, trapidil y 17-betaestradiol) son los que han demostrado un mayor beneficio clínico y son los fármacos predominantes en los actuales estents liberadores de fármacos.

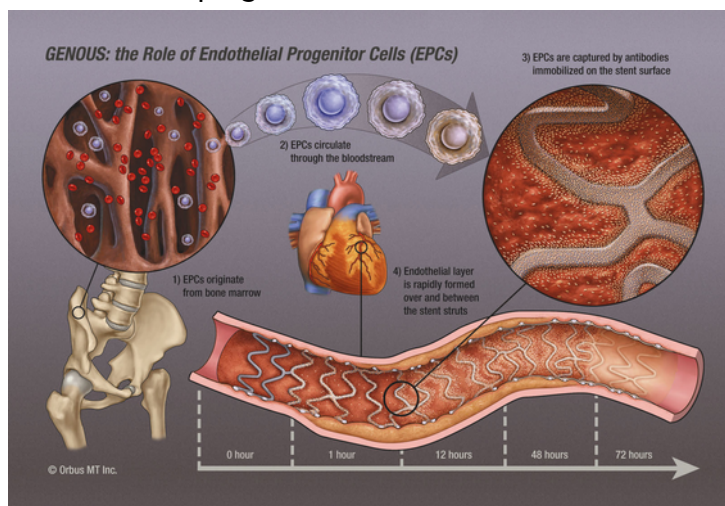
En los últimos años ha habido una importante evolución del diseño de los estents. Los primeros que se desarrollaron para uso intravascular fueron como complemento de la angioplastia con balón y tenían una plataforma metálica (BMS). Aunque se observó que mejoraban los resultados, persistían los problemas derivados de la hiperplasia de la neoíntima y de la reestenosis. Posteriormente se desarrollaron los estents recubiertos de fármacos antiproliferativos (DES) (sirolimus o paclitaxel en la primera generación y everolimus y zotarolimus en la segunda generación), con la intención de reducir la necesidad de nuevas revascularizaciones. Si bien parecían mostrar mejores resultados, en muchos casos se siguió observando un elevado porcentaje de trombosis intraestent. Un nuevo diseño tecnológico, con el objetivo de mejorar el perfil de seguridad, son los estents biorreabsorbibles que pretenden evitar las complicaciones derivadas del uso de estents permanentes. Por último,

en los últimos años ha surgido un nuevo concepto de estent, capturador de células progenitoras endoteliales, que pretenden potenciar la cicatrización vascular.

### 1.3.2. Estent capturadores de células progenitoras endoteliales (EPCC-stent) (14, 15).

En la actualidad existen comercializados dos tipos de estents capturadores de células progenitoras endoteliales, ambos pertenecientes a la misma empresa, (OrbusNeich Medical Technologies) y denominados Genous® y Combo®. Se caracterizan porque aplican una tecnología basada en la captura de células progenitoras endoteliales con la finalidad de potenciar la cicatrización vascular (figura 1).

**Figura 1:** Mecanismo de acción de los estent capturadores de células progenitoras de endotelio

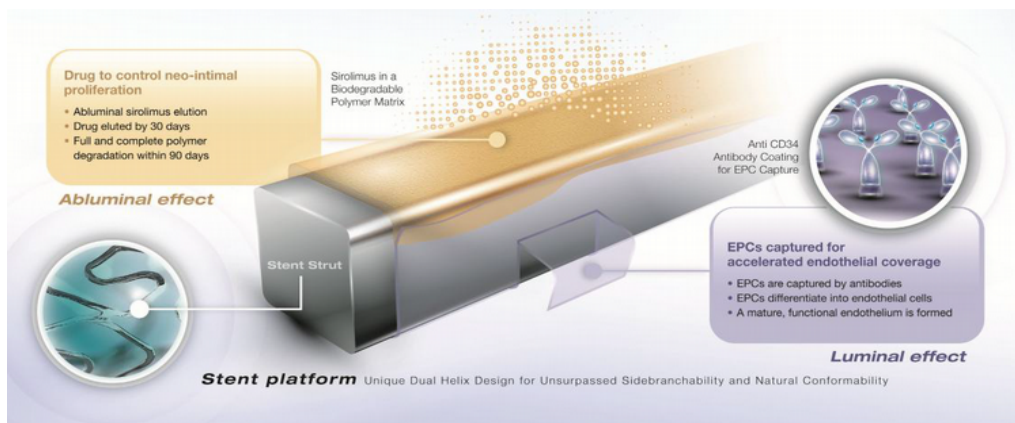


Fuente: <http://www.orbusneich.com/>

El estent Genous® fue el primero comercializado y ha tenido algunas modificaciones desde su inicio. 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. Existen dos modelos en los que la principal diferencia es el material utilizado: *Genous Stainless Steel*, que es una aleación de acero inoxidable L316 y obtuvo el marcado CE en 2005, y el *Genous CoCr*, que utiliza una aleación de cromo y cobalto y que obtuvo el marcado CE en 2010.

El estent dual Combo® (figura 2) tiene un formato de doble hélice y es de aleación de acero inoxidable 316-L. Fue diseñado para potenciar la cicatrización vascular mediante una tecnología de captura de células progenitoras de endotelio. Sin embargo, la diferencia con el estent Genous® es que está recubierto externamente con una matriz de polímero biodegradable que contiene sirolimus (5 mg/mm), sustancia con una potente actividad antiproliferativa y antiinflamatoria. La última capa aplicada a la superficie del estent es una base de polisacáridos con anticuerpos CD34. Por último, y para su utilización, el estent Combo® se pliega dentro de un catéter-balón de angioplastia. Combo® recibió el marcado CE en mayo de 2013.

**Figura 2:** Mecanismo de acción de los estent Combo® liberadores de sirolimus.



Fuente: <http://www.orbusneich.com/>

### Mecanismo de acción

Los EPCC-estent, como su propio nombre indica, se basan en una tecnología caracterizada por la captura de células progenitoras endoteliales. La colocación del estent produce un daño endotelial (sumado al previamente existente), y este es un factor que aumenta el riesgo de trombosis y reestenosis. Una reparación vascular acelerada podría favorecer la disminución de estos riesgos.

En modelos experimentales, esta tecnología ha demostrado la aceleración de la reendotelización después de su implantación. Esta reduciría teóricamente la reestenosis, debido a la disminución de la hiperplasia neointimal y la proliferación de células musculares lisas. Los anti-CD34 que están unidos a la superficie del estent capturan las células progenitoras endoteliales que están circulando y que derivan de la médula ósea. Después de esta inmovilización, estas células se diferencian en endotelio funcional que recubre la superficie del estent.



Esta tecnología podría ser dependiente de la habilidad y de la funcionalidad de las EPCC, pero el conocimiento sobre estas células es limitado. Los títulos bajos de EPCC y la baja funcionalidad de las mismas se asocia a la presencia de enfermedad coronaria. Algunos factores que están en relación con la regulación de las EPCC y que por lo tanto pueden afectar a la seguridad y eficacia de los estent son: ejercicio, estrógenos, inhibidores de la HMG-CO A reductasa, eritropoyetina y el lugar de la implantación del estent.



## 2. OBJETIVO

- Evaluar la efectividad y seguridad de la angioplastia con estent capturador de células progenitoras de endotelio en pacientes con cardiopatía isquémica debida a estenosis coronaria.



### 3. MÉTODOS

#### 3.1. Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura científica sin límite temporal y hasta el 29 de mayo de 2015, en las siguientes bases de datos:

- **Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias**
  - INAHTA <http://www.inahta.org>
  - HTA <http://www.nhscrd.york.ac.uk>
- **Bases de datos de revisiones sobre efectividad y proyectos en curso**
  - DARE: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
  - NHSEED: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
- **Revisiones sistemáticas**
  - Base de datos Cochrane: <http://www.update-software.com>
- **Bases de datos**
  - MEDLINE ON LINE: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
  - EMBASE ON LINE: <http://194.224.36.209:8590>
  - ISI Web of Science: <http://access.isiproducts.com/FECYT>
- **Ensayos clínicos**
  - Instituto Nacional de Salud de U.S.: <http://clinicaltrials.gov>

La estrategia de búsqueda incluyó, entre otros, los términos “*endothelial*”, “*coronary*”, “*antibody*”, “*cell-capture*” y “*stent*”. Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 1. De modo adicional se recogió información general localizada a través del buscador Google Académico hasta mayo de 2015.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado y, posteriormente, una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

### 3.2. Criterios de selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó conforme a los siguientes criterios, previamente establecidos (tabla 1):

**Tabla 1:** Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Aspecto	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
<b>Diseño del estudio</b>	Revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos comparativas.	Estudios de un solo caso, revisiones narrativas.
<b>Tipo de publicación</b>	Artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	Cartas al director, artículos de opinión, editoriales, comunicaciones a congresos.
<b>Población de estudio</b>	Pacientes, adultos, con cardiopatía isquémica debida a estenosis coronaria.	Ninguno.
<b>Tamaño muestral</b>	Sin limitación.	Ninguno
<b>Intervención</b>	Estudios en los que se utilizase estents capturadores de células progenitoras de endotelio.	Otras técnicas.
<b>Comparación</b>	Otros estents con o sin liberadores de fármacos.	Otras técnicas.
<b>Medidas de resultado</b>	Variables clínicas (mortalidad, tasa de IAM, trombosis y tasa de revascularización) o angiográficas (éxito angiográfico del procedimiento, pérdida luminal tardía o reestenosis).	Variables intermedias de funcionalidad del vaso o de respuesta vascular.
<b>Idioma</b>	Castellano, inglés, francés, portugués, italiano.	Otros idiomas

Fuente: elaboración propia.

### 3.3. Clasificación de los estudios, extracción de datos y análisis de la información

La evaluación de la calidad de los artículos seleccionados se realizó mediante la valoración del nivel de evidencia del Centre for Evidence Based Medicine de Oxford de 2011 (16) (anexo 2) y mediante la evaluación del riesgo de sesgo propuesta por la Colaboración Cochrane (anexo 3) (17).

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática y en hojas diseñadas específicamente. Para obtener una medida agrupada de las variables de interés se realizó, siempre que fue posible, un metanálisis utilizando el inverso de la varianza y combinando los resultados mediante un modelo de efectos fijos o aleatorios mediante el programa Review Manager (RevMan, versión 5.2, disponible para descarga en <http://ims.cochrane.org/revman>). Para cada una de las variables, la heterogeneidad estadística se evaluó con la prueba Q de Cochran (prueba de  $\chi^2$ ) 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.

La mayoría de los programas informáticos metanalíticos (incluido RevMan) verifica automáticamente los recuentos cero problemáticos y agrega un valor fijo (típicamente 0,5) a todas las celdas de las tablas de resultados del estudio en las que ocurre el problema (17).

Por último, las variables de resultado utilizadas en este informe de evaluación se clasificaron en críticas o importantes, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en un informe previo realizado también por AVALIA-t (18). En él, cuatro especialistas en cardiología y hemodinámica cardíaca emplearon una escala del 1-9 de acuerdo con la importancia para los pacientes (1: menor importancia y 9: máxima importancia). De las 12 variables iniciales, 6 fueron consideradas críticas para la toma de decisiones (trombosis del estent, MACE, IAM, tasa de mortalidad cardíaca, reestenosis binaria y éxito del procedimiento clínico) y las otras 6 fueron clasificadas importantes (tasa de revascularización de la lesión diana, tasa de revascularización del vaso diana, tasa de mortalidad por todas las causas, tasa de uso de antiagregación plaquetaria, éxito del procedimiento angiográfico y pérdida luminal tardía). Las definiciones de estas variables se recogen en la tabla 2.

Tabla 2: Definiciones de las variables de resultado

Variable resultado	Definición
<b>VARIABLES CRÍTICAS</b>	
<b>Trombosis del estent o de la lesión diana</b>	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 examinación de tejido tras trombectomía (definición de la ARC) (19).
<b>Eventos cardíacos adversos graves (MACE)</b>	MACE relacionados con el dispositivo: incluye mortalidad por causa cardíaca, IAM atribuido al vaso diana y revascularización de la lesión diana. MACE relacionados con el paciente: incluye mortalidad por todas las causas, cualquier IAM (incluye vaso no diana), revascularización del vaso diana o de vasos no diana (definición de la ARC) (19).
<b>Infarto agudo de miocardio (IAM)</b>	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 ACTP* o con CABG* y trombosis del estent asociado a IAM (definición de la <i>Third Global Task Force</i> ).
<b>Mortalidad por causa cardíaca</b>	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) (19).
<b>Reestenosis binaria de la lesión diana</b>	Obstrucción $\geq 50\%$ del diámetro luminal durante el seguimiento evaluada mediante angiografía coronaria cuantitativa.
<b>Éxito del procedimiento</b>	Cuando se produce éxito del procedimiento angiográfico sin MACE (IAM, revascularización lesión diana y mortalidad) durante la estancia hospitalaria.
<b>VARIABLES IMPORTANTES</b>	
<b>Revascularización de la lesión diana</b>	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 ARC) (19).
<b>Revascularización del vaso diana</b>	Repetición de ACTP o cirugía de by-pass 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 ARC) (19).
<b>Mortalidad por todas las causas</b>	Todas las muertes son consideradas cardíacas excepto en el caso de que se establezca causa no cardíaca.
<b>Tasa de uso de antiagregación plaquetaria</b>	Administración de tratamiento farmacológico antiagregante tras la intervención, generalmente combinado (por ej., clopidogrel y ácido acetilsalicílico).
<b>Éxito angiográfico</b>	Presencia de flujo TIMI* de grado 3 y estenosis residual $< 30\%$ , evaluados visualmente.
<b>Pérdida luminal tardía de la lesión diana</b>	Diferencia entre el diámetro luminal mínimo obtenido tras el procedimiento y el observado en el seguimiento, evaluada mediante angiografía coronaria cuantitativa.

\*ARC: *Academic Research Consortium* (20); ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: *coronary artery bypass graft* (cirugía de revascularización aortocoronaria); TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.



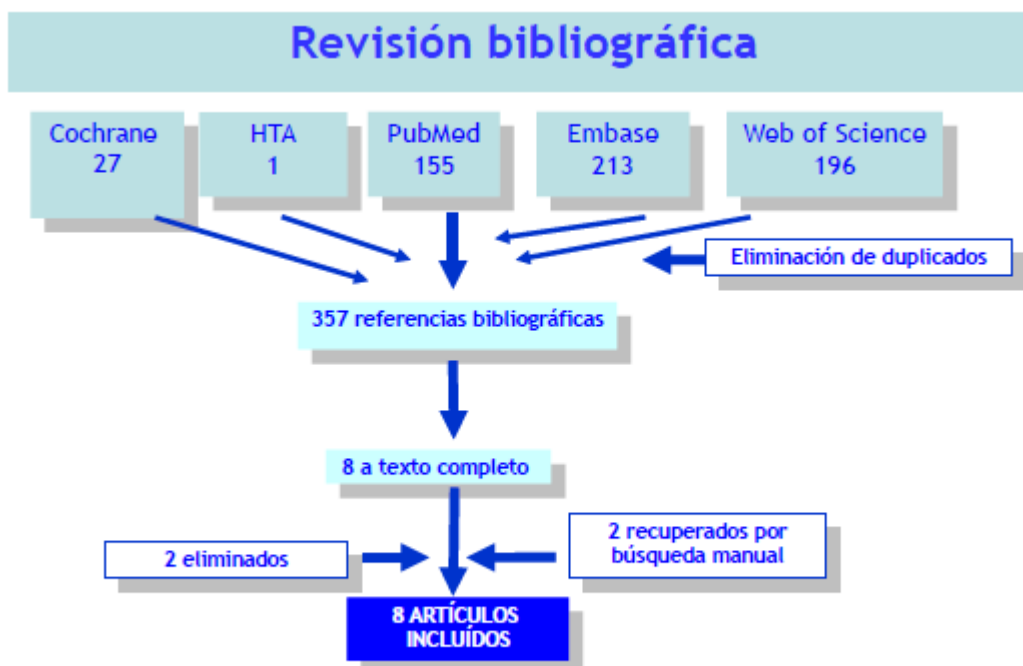
## 4. RESULTADOS

### 4.1. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda bibliográfica aportó 592 referencias de las que 235 eran duplicados. De los 357 resúmenes restantes se seleccionaron 8 artículos que cumplieron los criterios de inclusión establecidos (20-26) (figura 3). Además, dos artículos fueron recuperados a través de una búsqueda manual (27) (28). Finalmente fueron excluidos 2 de los artículos, siendo uno de ellos uno de los recuperados por búsqueda manual (28, 29). En el anexo 4 se describen las principales características de los estudios incluidos en tablas de evidencia, y en el anexo 5 figura las causas de los dos excluidos.

En la búsqueda se detectaron también dos revisiones realizadas por entidades de evaluación de tecnologías y un metanálisis de los que se habla en el apartado de Discusión (30-32). Así mismo, se detectó el protocolo de la revisión de la Cochrane, que tiene previsto evaluar el efecto de los estents EPCC en comparación con los DES (33).

Figura 3: Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión



Finalmente, en la búsqueda bibliográfica realizada en la base de ensayos clínicos Clinical-trial se localizaron 23 estudios. De estos, 6 evalúan la eficacia y seguridad de Genous®, 6 la de Combo®, los restantes no están en relación con este estudio.

## 4.2. Características generales de los estudios

De los 8 estudios incluidos, 7 comparan el estent Genous® con estents liberadores de fármacos o metálicos, de los que 4 tienen un diseño de ensayo clínico, mientras que los otros 3 son de carácter observacional, concretamente series de casos prospectivas o retrospectivas comparadas. Sus principales características se muestran en la tabla 3. Un único estudio publicado analizó la eficacia y seguridad de Combo®, comparándolo frente a un estent liberador de paclitaxel, y sus resultados se muestran en un apartado independiente.

En este informe de evaluación se utilizó el criterio de incluir únicamente aquellos estudios en los que se usasen estents capturadores de células progenitoras de endotelio y se realizase una comparación con otros estents, con o sin liberación de fármacos. Dos de los estudios seleccionados utilizaron como comparador un estent liberador de fármacos (DES), cuatro compararon los EPCC-estent con estent metálicos (BMS), mientras que el último estudio realizó una comparación con ambos tipos de estent.

Cabe destacar que no hubo homogeneidad en los tipos de estents empleados en cada estudio. Así, respecto a los DES, el estudio de Beijik et al. (20) comparó estents con EPCC con estent liberadores de paclitaxel, Chong, 2010 (25) con estents de sirolimus y Klomp et al. (21) lo hizo con estents de paclitaxel, sirolimus, everolimus y zotarolimus, proporcionando los resultados obtenidos de forma agrupada. Respecto a los BMS, tres estudios (23, 24, 27) no especificaron el tipo utilizado, uno (22) utilizó BMS Driver® o Coroflex® y otro BMS Liberte® (25).

El número de pacientes incluidos en los estudios osciló entre 38 y 810, con diferencias importantes respecto a sus características. Así, tres estudios incluyeron pacientes con elevado riesgo de estenosis, otro incluyó pacientes con angina estable y lesiones de novo en bifurcación, dos estudios pacientes con IAM y el último no realizó exclusiones. También existen diferencias entre estudios en factores de riesgo como diabetes (hay estudios con un 16% de prevalencia y otros con el 60%), hipertensión (46%-74%) o hábito tabáquico (21%-68%). Por último, el tiempo de seguimiento fue variable, oscilando entre los 6 meses y los 2 años.

También se observó un posible solapamiento parcial de pacientes en los estudios de Beijik 2011 (20) y Klomp 2011a (24). Respecto a la declaración de intereses y financiación, 3 estudios declararon inexistencia de conflicto (20, 22, 23), otros tres fueron financiados por la empresa fabricante del dispositivo (21, 24, 27) y un último estudio no aportó información al respecto (25).

Tabla 3: Características de los estudios incluidos en la revisión

Estudio, año, país, autor	EPCC vs DES		EPCC vs BMS				EPCC vs DES vs BMS
	Beijk, 2011 (TRIAS) (20)	Klomp, 2011 (TRIAS HR) (21)	Bystron, 2010 (22)	Boshra, 2011 (27)	Beijk, 2010 (23)	Klomp, 2011a (24)	Chong, 2010 (25)
Escenario	Pacientes con elevado riesgo de estenosis.	Pacientes con cardiopatía isquémica y elevado riesgo de estenosis.	ACTP primaria en pacientes con IAM (SCA-CEST).	Pacientes con elevado riesgo de estenosis.	Lesiones de novo en bifurcación en pacientes con angina estable. Excluido SCACEST.	Estenosis coronaria susceptible de ACTP (sin exclusiones)	ACTP primaria en pacientes con IAM.
Diseño Tamaño (n)	Diseño: ECA simple ciego. N: 193	Diseño: ECA simple ciego (multicéntrico). N: 622	Diseño: ECA simple ciego. N: 100	Diseño: ECA N:38	Serie de casos prospectiva comparada con serie retrospectiva. N: 643	Serie de casos retrospectiva comparada con serie retrospectiva y analizada por pares. N: 810	Estudio prospectivo de series de casos comparadas. N: 366
Intervención (n) Comparador (n)	Intervención: EPCC (Genous) (98) Comparador: DES (paclitaxel, Taxus) (95)	Intervención: EPCC (Genous) (304) Comparador: DES (318): paclitaxel (Taxus), Sirolimus (Cypher), everolimus (Xience V) y zotarolimus (Endeavor)	Intervención: EPCC (Genous) (50) Comparador: BMS (Driver o Coroflex) (50)	Intervención: EPCC (Genous) (19) Comparador: BMS (sin especificar) (19)	Intervención: EPCC (Genous) (178) Comparador: BMS (sin especificar) (465)	Intervención: EPCC (Genous) (405) Comparador: BMS (sin especificar) (405)	Intervención: EPCC (Genous) (95) Comparador 1: DES (Sirolimus, CURA) (53) Comparador 2: BMS (Liberte) (218)
Población FRCV Cardiopatía	%EPCC vs %DES - HTA: 46%-56% - Diabetes: 14%-27% - Fumadores 33%-32% - Hipertlipidemia: 63%-53% - Coronariopatía: 53%-64% - Historia de ACTP: 26%-25% - Historia de IAM: 38%-41% - Clasificación B2 y C: 92%-87% - Lesiones bifurcadas: 17%-18%	%EPCC vs %DES - HTA: 74%-70% - Diabetes: 46%-47% - Fumadores: 21%-15% - Hipercolesterolemia: 72%-68% - Historia de ACTP: 28%-25% - Historia de IAM: 34%-34% - Historia de CABG: 7%-6% - Angina estable: 72%-72% - Angina inestable: 43%-39% - Clasificación B2 y C: 65%-66%	%EPCC vs %BMS - HTA: 50%-56% - Diabetes: 28%-20% - Fumadores: 68%-74% - Dislipidemia: 36%-44% - Primer IAM: 98%-96% - Clasificación de Killip III-IV: 2%-2% - Flujo TIMI pre PCI 2-3: 30%-38%	%EPCC vs %BMS - Diabetes: 60%-63% - Oclusiones totales: 21%-31.6%	%EPCC vs %BMS - HTA: 46%-35% (p=0,01) - Diabetes: 16%-17% - Fumadores: 22%-37% (p<0,001) - Hipertlipidemia: 53%-47% - ACTP previa: 26%-17% (p=0,007) - IAM previo: 30%-36% - CABG previa: 3%-2% - Angina estable: 62%-40% (p<0,001) - Angina inestable: 38%-60% (p<0,001) - Clasificación B2 y C: 83%-90% - Lesión en bifurcación: criterio de inclusión	%EPCC - HTA: 48% - Diabetes: 18% - Fumadores: 22% - Hipertlipidemia: 20% - Coronariopatía: 54% - Clasificación B2 y C: 72% - Lesiones bifurcadas: 24% BMS: no se especifican. Se señala emparejamiento pero con diferencias significativas en el tipo de lesión.	%EPCC vs %DES vs %BMS - HTA: 54%-49%-47% - Diabetes: 34%-28%-35% - Fumadores: 59%-58%-60% - Hipertlipidemia: 54%-49%-47% - Coronariopatía: 18%-6%-29% (p=0.005) - ACTP previa: 7%-4%-6% - Clasificación B2 y C: 82%-92%-93% (p=0,015) - Lesiones bifurcadas: 23%-21%-29%
Seguimiento	2 años	1 año	6 meses	6 mes	1 año	1 año	2 año

Fuente: elaboración propia

**Tabla 4:** Principales resultados de los estudios incluidos en la revisión.

Variables	EPCC vs DES		EPCC vs BMS				EPCC vs DES vs BMS
	Beijk, 2011 (TRIAS) (20) , 2 años EPCC: 98; DES: 95	Klomp, 2011 (TRIAS HR) (21), 1 año EPCC: 304; DES: 318	Bystron, 2010 (22), 6 meses EPCC: 50;BMS: 50	Boshra, 2011 (27), 6 meses EPCC: 19; BMS: 19	Beijk, 2010 (23), 1 año EPCC: 178; BMS: 465	Klomp, 2011a (24), 1 año EPCC: 405; BMS: 405	Chong, 2010 (25), 2 años EPCC: 95; DES: 53; BMS: 218
Trombosis estent	EPCC: 0/98 (0%) DES: 4/95 (4%) p=0,13	EPCC: 8/304 (3%) DES: 3/318 (1%) p=0,13	EPCC: 3/50 (6%) BMS: 0/50 (0%) p=0,19	EPCC: 0/19 (0%) BMS: 1/19 (5%) p=0,49	EPCC: 3/178 (2%) BMS: 16/465 (3%) p=0,25	EPCC: 5/405 (1%) BMS: 8/405 (2%) p=0,41	EPCC: 3/95 (3%) vs DES: 0/53 (0%), p=0,33 vs BMS: 7/218 (3%), p= 0,98
Eventos adversos cardíacos mayores (MACE)	Combinación de muerte cardíaca, IAM o TLR EPCC: 18/98 (18%) DES: 13/95 (14%) p=0,38	Combinación de muerte cardíaca, IAM o TLR EPCC: 52/304 (17%) DES: 22/318 (7%) p=0,0001	Combinación de muerte cardíaca, IAM o TLR EPCC: 12/50 (24%) BMS: 5/50 (10%) p=0,07	Combinación de muerte cardíaca, IAM o TLR EPCC: 5/19 (26%) BMS:11/19 (58%) p=0,05	Combinación de muerte cardíaca, IAM o TLR EPCC: 22/178 (12%) BMS: 80/465 (17%) p=0,13	ND	Combinación de mortalidad, IAM y TVR EPCC: 13/95 (14%) vs DES: 8/53 (15%), p=0,98 vs BMS: 43/218 (20%), p=0,20
Infarto agudo de miocardio (IAM)	EPCC: 3/98 (3%) DES: 6/95 (6%) p=0,29	EPCC: 13/304 (4%) DES: 4/318 (1%) p=0,03	EPCC: 3/50 (6%) BMS: 1/50 (2%) p=0,33	EPCC: 5/19 (26%) BMS: 10/19 (53%) p=0,105	EPCC: 5/178 (3%) BMS: 27/465 (6%) p=0,13	EPCC: 11/405 (3%) BMS: 11/405 (3%) p=1,00	EPCC: 7/95 (7%) vs DES: 4/53 (7%), p=0,91 vs BMS: 24/218 (11%), p= 0,32
Mortalidad cardíaca	EPCC: 1/98 (1%) DES: 0/95 (0%) p=0,51	EPCC: 6/304 (2%) DES: 3/318 (1%) p=0,29	EPCC: 2/50 (4%) BMS: 2/50 (4%) p=1,00	EPCC: 0/19 BMS: 1/19 p=0,49	EPCC: 2/178 (1%) BMS: 11/465 (2%) p=0,33	EPCC: 10/405 (2%) BMS: 7/405 (2%) p=0,46	EPCC: 9/95 (9%) vs DES: 2/53 (4%), p=0,18 vs BMS: 18/218 (8%), p= 0,72
Revascularización lesión diana (TLR)	EPCC: 15/98 (15%) DES: 12/95 (13%) p=0,59	PC: 45/304 (15%) DES: 18/318 (6%) p=0,0003	EPCC: 7/50 (14%) BMS: 2/50 (4%) p=0,10	EPCC: 5/19 (26%) BMS:9/19 (47%) p=0,18	EPCC: 19/178 (11%) BMS: 56/465 (12%) p=0,63	EPCC: 37/405 (9%) BMS: 26/405 (6%) p=0,15	ND
Revascularización vaso diana (TVR)	EPCC: 2/98 (2%) DES: 2/95 (2%) p=0,97	EPCC: 0/304 (0%) DES: 5/318 (2%) p=0,11	ND	ND	EPCC: 3/178 (2%) BMS: 11/465 (2%) p=0,60	ND	EPCC: 4/95 (4%) vs DES: 5/53 (9%), p=0,27 vs BMS: 13/218 (6%), p= 0,53
Mortalidad todas causas	EPCC: 5/98 (5%) DES: 4/95 (4%) p=0,77	EPCC: 8/304 (3%) DES: 4/318 (1%) p=0,22	ND	ND	EPCC: 5/178 (3%) BMS: 17/465 (4%) p=0,60	ND	EPCC: 9/95 (9%) vs DES: 2/53 (4%), p=0,18 vs BMS: 27/218 (12%), p=0,46

Fuente: elaboración propia

## Efectividad y seguridad del estent EPCC Genous®

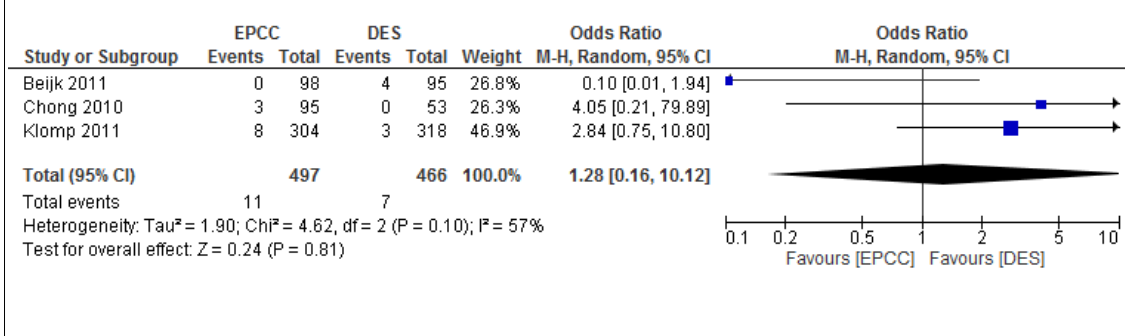
En la tabla 4 (página anterior) se muestran los principales resultados de los estudios incluidos en esta revisión, ordenados según si la variable se considera crítica o importante. En total se incluyeron 2772 pacientes, de los que 1149 recibieron estent de EPCC, 466 un estent liberador de fármacos y 1157, un estent metálico.

### Variables consideradas críticas

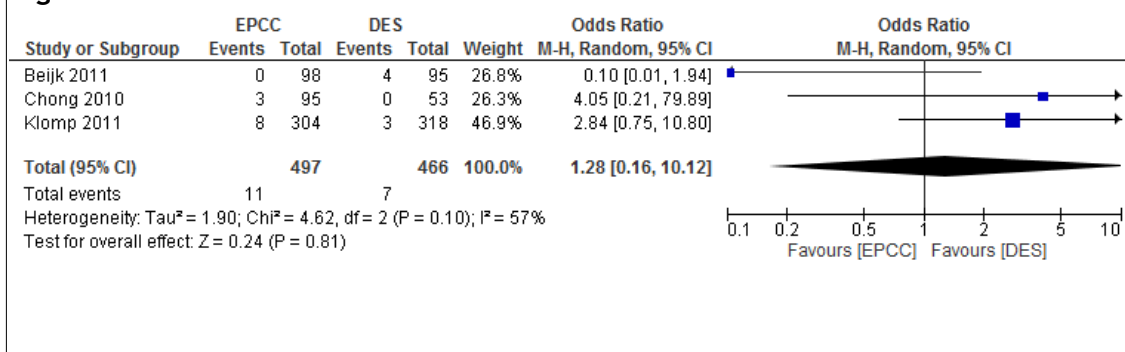
- Trombosis del estent

Esta variable fue informada en 7 estudios, con un total de 2772 pacientes incluidos. En el grupo EPCC (1244 pacientes) se produjeron 25 trombosis del estent, mientras que en el grupo DES/BMS (1623 pacientes) se produjeron 39. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EPCC y el grupo DES o BMS (figuras 4 y 5).

**Figura 4: Trombosis del estent: EPCC vs DES**



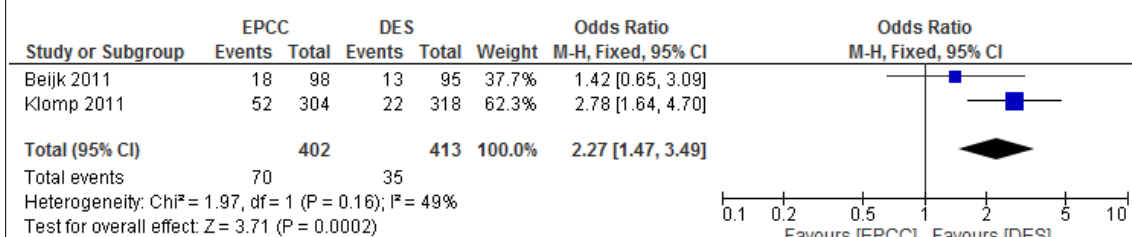
**Figura 5: Trombosis del estent: EPCC vs BMS**



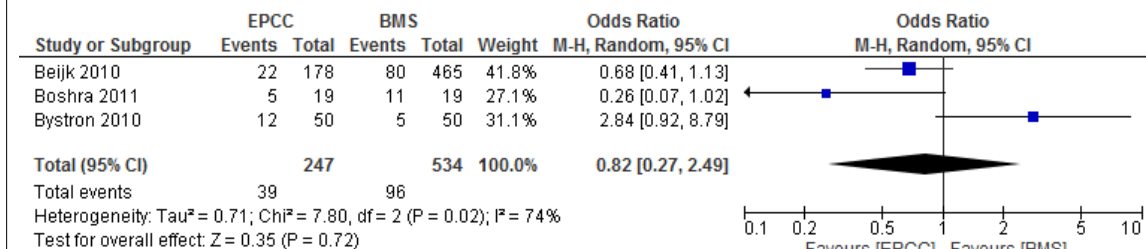
- MACE relacionados con el dispositivo (muerte cardíaca, IAM o TLR).

Cinco estudios evaluaron la variable compuesta por muerte cardíaca, IAM o TLR, con un total de 1596 pacientes incluidos. En el grupo EPCC (649 pacientes) se produjeron 109 episodios, mientras que en los grupos DES/BMS (947 pacientes) se produjeron 131. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPCC y DES (OR: 2,27 IC95% [1,47-3,49] p: 0,0002). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPCC y BMS (OR: 0,82 IC95% [0,27-2,49] p: 0,72) (figuras 6 y 7).

**Figura 6: MACE: EPCC vs DES**



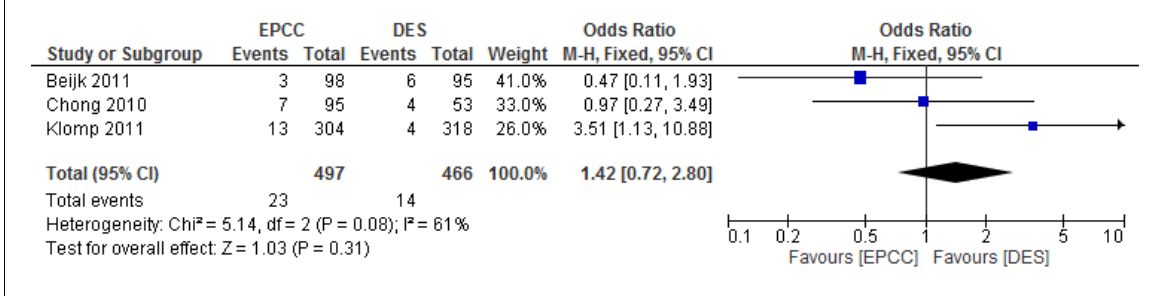
**Figura 7: MACE: EPCC vs BMS**



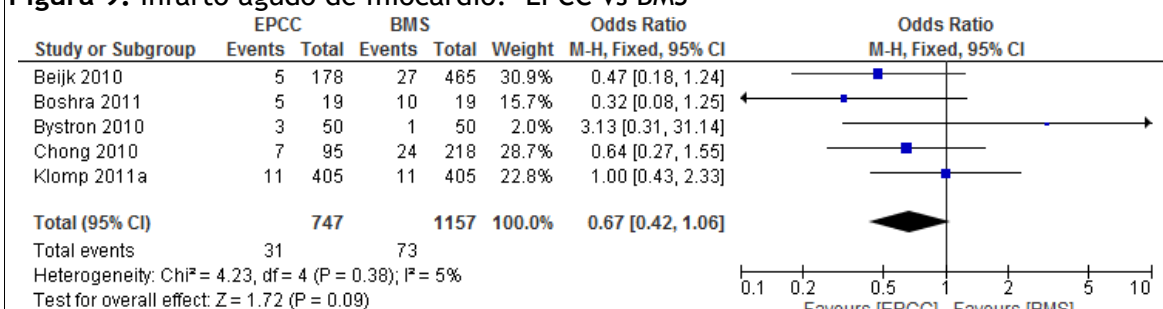
- Infarto agudo de miocardio

Siete estudios evaluaron el infarto agudo de miocardio, con un total de 2772 pacientes incluidos. En el grupo EPCC (1244 pacientes) se produjeron 54 episodios, mientras que en los grupos DES/BMS (1623 pacientes) se produjeron 87. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EPCC y el DES (OR: 1,42 IC95% [0,72-2,80] p: 0,31) o entre el EPCC y el BMS (OR: 0,67 IC95% [0,42-1,06] p: 0,09) (figuras 8 y 9).

**Figura 8: Infarto agudo de miocardio: EPCC vs DES**



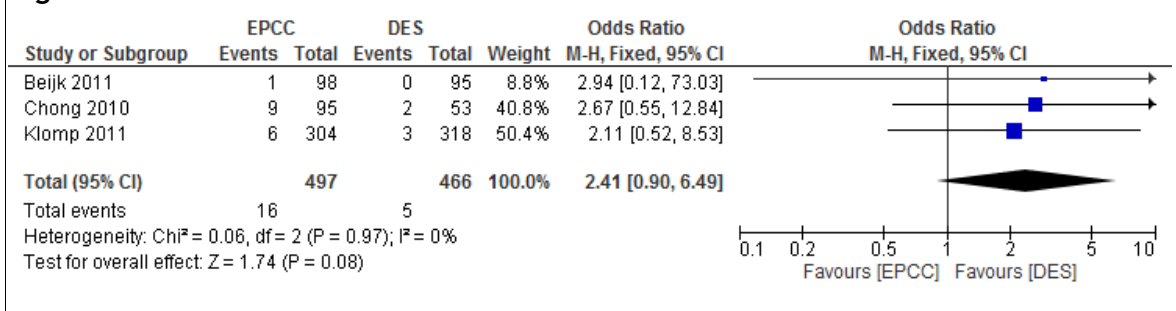
**Figura 9: Infarto agudo de miocardio: EPCC vs BMS**



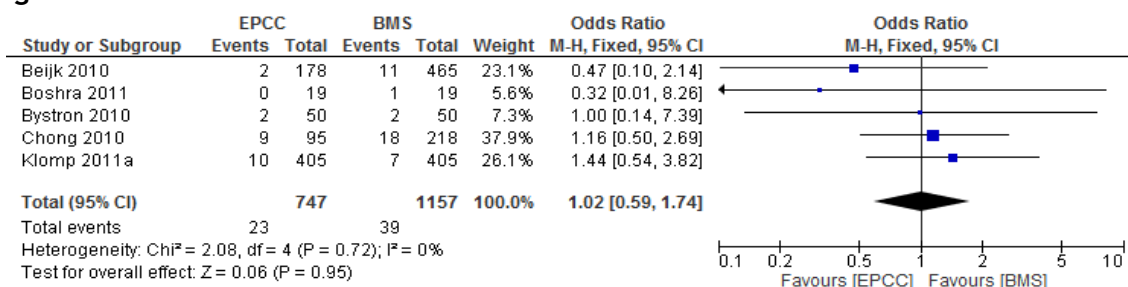
- **Tasa de mortalidad cardíaca**

Siete estudios evaluaron la mortalidad cardíaca, con un total de 2772 pacientes incluidos. En el grupo EPCC (1244 pacientes) se produjeron 39 episodios, mientras que en los grupos DES/BMS (1623 pacientes) se produjeron 44. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EPCC y el DES (OR: 2,41 IC95% [0,90-6,49] p: 0,08) o entre el EPCC y el BMS (OR: 1,02 IC95% [0,59-1,74] p: 0,95) (figuras 10 y 11).

**Figura 10: Mortalidad cardíaca: EPCC vs DES**



**Figura 11 : Mortalidad cardíaca: EPCC vs BMS**

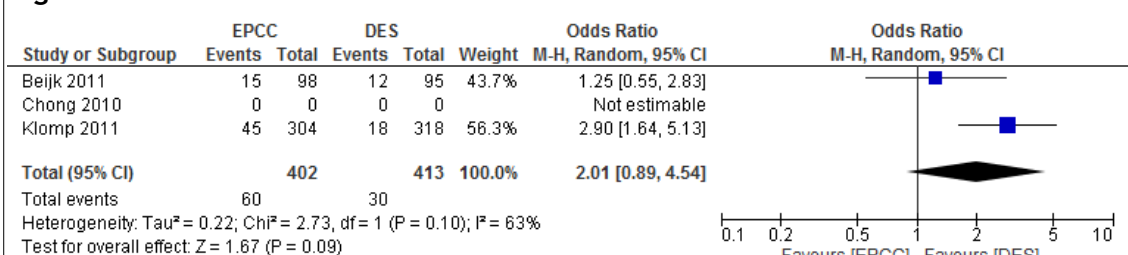


**Variables consideradas importantes**

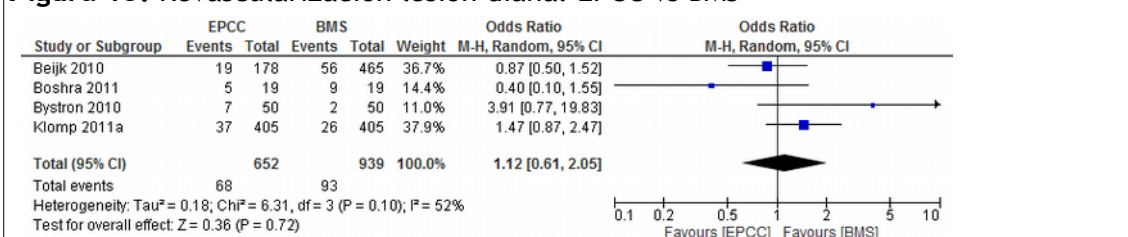
- Revascularización de la lesión diana

La revascularización de la lesión diana fue evaluada en 6 estudios con un total de 2406 pacientes. El grupo formado por aquellos que recibieron un estent capturador de células progenitoras de endotelio (grupo EPCC) (1054 pacientes) presentó 128 episodios de revascularización de la lesión diana, mientras que aquellos de los grupos DES/BMS (1352 pacientes) sufrieron 123. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo EPCC frente al DES (OR: 2,01 IC95% [0,89-4,54] p: 0,09) o al BMS (OR: 1,12 IC95% [0,61 - 2,05] p: 0,72) (figuras 12 y 13).

**Figura 12: Revascularización lesión diana: EPCC vs DES**



**Figura 13: Revascularización lesión diana: EPCC vs BMS**

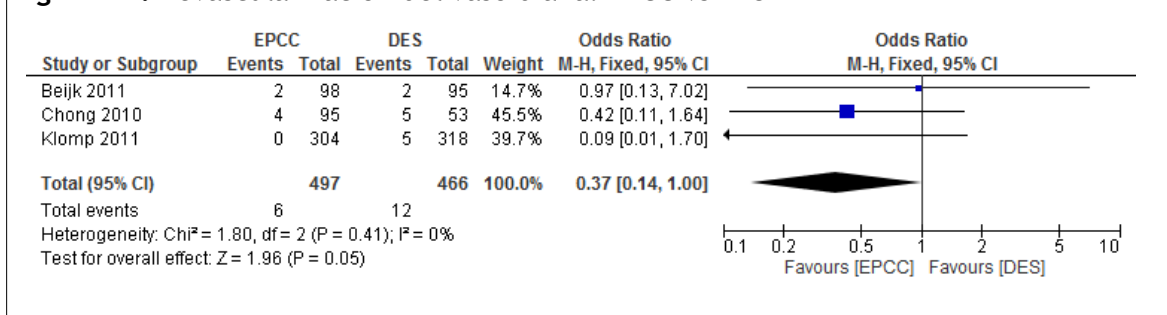




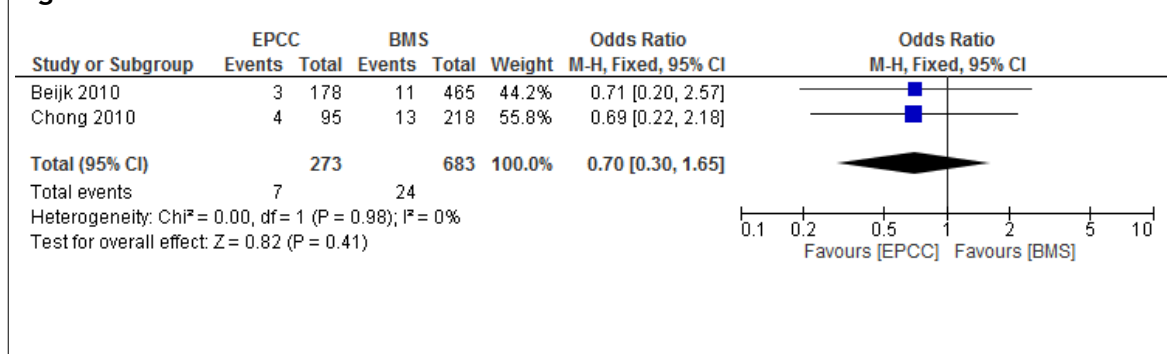
- **Revascularización del vaso diana**

La revascularización de la lesión diana fue evaluada en 5 estudios con 1824 pacientes. El grupo EPCC (770 pacientes) presentó 13 episodios de revascularización del vaso diana frente a 36 de los grupos DES/BMS (1154 pacientes). Se observó una borderline diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo EPCC frente al DES (OR: 0,37 IC95% [0,14-1,00] p: 0,05) y no diferencia frente al BMS (OR: 0,70 IC95% [0,30-1,65] p: 0,41) (figuras 14 y 15), dicha significación estuvo al borde en el primer caso.

**Figura 14:** Revascularización del vaso diana: EPCC vs DES



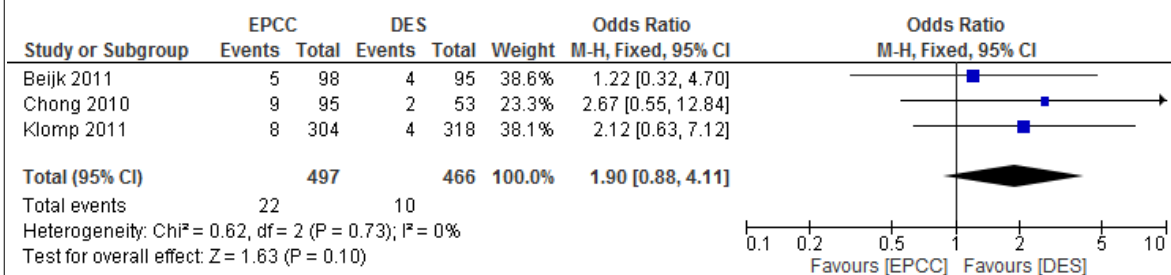
**Figura 15:** Revascularización del vaso diana: EPCC vs BMS



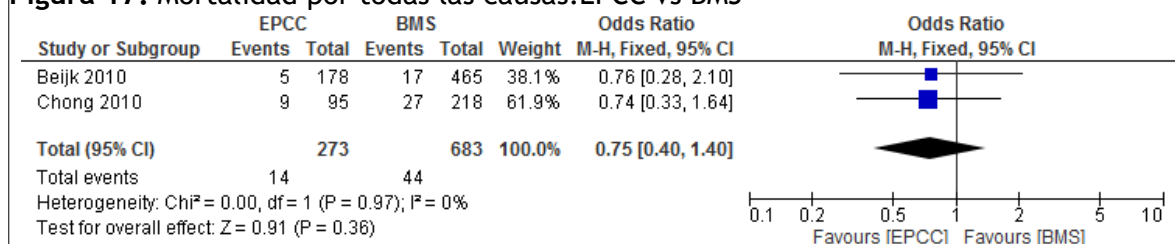
- **Tasa de mortalidad por todas las causas**

La mortalidad por todas las causas fue evaluada en 4 estudios (1824 pacientes). El grupo EPCC (770 pacientes) presentó 36 muertes frente a los 54 de los grupos DES/BMS (1154 pacientes). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo EPCC frente al DES (OR: 1,90 IC95% [0,88-4,11] p: 0,10) o al BMS (OR: 0,75 IC95% [0,40-1,40] p: 0,36) (figuras 16 y 17).

**Figura 16:** Revascularización del vaso diana: EPCC vs DES



**Figura 17:** Mortalidad por todas las causas: EPCC vs BMS



### 4.3 Eficacia y seguridad del estent dual Combo®

El estudio realizado por Haude et al. en 2013 (26) es el único publicado hasta el momento en el que se evalúa de forma comparada el estent Combo® frente a un estent liberador de paclitaxel. Se trata de un ensayo controlado, aleatorizado y multicéntrico (REMED-DEE), en el que se comparó la eficacia y seguridad del estent dual Combo® (EPCC-stent recubierto externamente con una matriz de sirolimus), con un estent liberador de paclitaxel (Taxus Liberté®, Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA) (26). El estudio aleatorizó 183 pacientes con estenosis única y de novo de arteria coronaria. El éxito del procedimiento se logró en un 97% en los pacientes tratados con Combo® y en un 98% de los pacientes tratados con estent de paclitaxel. A los 9 meses de seguimiento, la pérdida luminal tardía con el estent Combo fue de  $0,39 \pm 0,45$  mm, y de  $0,44 \pm 0,56$  mm, con el estent de paclitaxel. No se observaron diferencias en la reestenosis binaria y en la variable combinada MACE (muerte, IAM, cirugía de bypass coronario o revascularización de la lesión coronaria) a los 12 meses.

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 Metodología de la revisión y limitaciones de los estudios incluidos (Genous®)

De los siete estudios que evalúan la eficacia/efectividad y seguridad de los estents con EPCC en comparación con estents metálicos o liberadores de fármacos, 4 son ensayos clínicos aleatorizados, clasificados en el nivel 2 de la escala del Centre for Evidence Based Medicine de Oxford (CEBM, 2011, anexo 2) (16). Un ECA tuvo un riesgo de sesgo bajo, otros dos riesgo moderado y otro riesgo elevado, según la propuesta de la Colaboración Cochrane (anexo 3) (17). Respecto a los estudios observacionales, fueron clasificados en el nivel 4 de la escala CEBM, 2011, teniendo todos ellos un riesgo de sesgo moderado.

En esta revisión sistemática sobre la efectividad y seguridad de los estent con EPCC se han establecido dos grupos diferenciados: aquellos estudios que utilizaron como comparador un estent metálico y aquellos que lo hicieron con un estent liberador de fármacos, ya que los resultados clínicos obtenidos han mostrado ser distintos. Así, un metaanálisis realizado por Bangalore et al. (34) en el que analizó de forma conjunta 76 ECAs con 117762 pacientes/años de seguimiento, muestra que los estent liberadores de fármacos reducen la necesidad de revascularización al año, así como la tasa de IAM y de trombosis del estent en comparación con estent metálicos, en pacientes con lesiones coronarias de novo. También, el metaanálisis realizado por Ma y col (35) en pacientes con oclusión coronaria crónica concluye que los DES obtienen mejores resultados angiográficos y clínicos que los estent metálicos, con porcentajes significativamente menores de MACE a largo plazo, así como de reestenosis y reoclusiones.

Una posible limitación de esta revisión se debe a que los estudios incluidos en este trabajo han utilizado el estent Genous® de acero inoxidable L316, sin embargo en la actualidad está disponible el estent de Cromo-cobalto. Las principales diferencias entre ambos son el material y el grosor. El nuevo Genous® tiene un porcentaje más bajo de níquel y no contiene molibdeno, teniendo así mismo, menos grosor (36). Estas diferencias pueden afectar a la formación de neointima y con ello a los resultados. Así, Kastrati et al. (37) evaluaron en un ECA con 651 pacientes la asociación entre el grosor del estent y una serie de resultados clínicos y angiográficos. Las conclusiones de los autores fueron que el uso de un estent de estructura más fina se asocia de forma significativa con una reducción significativa de la reestenosis angiográfica y clínica.

Hay que destacar que los estent DES y BMS empleados en los diferentes estudios no tenían todas las mismas características. Con respecto a los DES, se emplearon estents con diferentes fármacos antiproliferativos, siendo este hecho una nueva limitación. Bangalore et al obtuvieron mejores resultados con los estents liberadores de everolimus, con respecto a sirolimus, zotarolimus y paclitaxel (34). Con respecto a los estudios que emplean como comparador estent metálicos existe el mismo problema. En tres estudios no se especifica su estructura y en los otros dos se usaron diferentes estents BMS (Driver®, Coroflex® o Liberté®). Al igual que con los EPCC, las posibles diferencias en el material o en el grosor podrían afectar a los resultados (37).

También podría considerarse una limitación el propio hecho de realizar un análisis conjunto de estudios de diferente diseño metodológico, como los ECA y series de casos comparadas, a pesar de haber recogido las mismas variables.

Además de todo lo anterior, en algunos estudios se han observado otras limitaciones metodológicas que también podrían afectar a los resultados obtenidos:

- Inadecuada descripción de los criterios de selección de los pacientes y de sus características.
- Heterogeneidad en las características de los pacientes incluidos: respecto a su patología (con angina estable o inestable, con alto o bajo riesgo de reestenosis) o a sus factores de riesgo (diabetes, HTA o tabaquismo), etc.
- Deficiente descripción de la obtención de algunas variables compuestas, con dificultad para la verificación a partir de datos individuales.
- Ausencia en muchos casos de datos de variables angiográficas y variabilidad en el tiempo de seguimiento de los pacientes.
- Ausencia de enmascaramiento de los evaluadores, que podría constituir un sesgo importante dadas las características de las variables de resultado que se evalúan.

## 5.2 Informes de evaluación y metanálisis publicados

Como ya se ha comentado en el apartado de Resultados, en la búsqueda se detectaron dos revisiones realizadas por entidades de evaluación de tecnologías y un metanálisis (30-32). El primer informe fue elaborado en 2012 por el IQWiG alemán (*Institute for quality and Efficiency in Health Care*) y restringido a pacientes con elevado riesgo de estenosis (30). Los autores únicamente incluyeron tres ECAs con grupo control (20, 21, 27), todos

ellos incluidos en nuestra revisión. El segundo informe fue realizado en julio de 2014 por el *Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT)* de Australia (31). Los autores únicamente incluyeron tres artículos: dos series de casos sin grupo de comparación para evaluar el estent Genous® (38, 39) y un ECA para evaluar el Combo® (26). Estas series de casos no fueron incluidas en nuestra revisión debido a carecer de comparador, mientras que sí lo fue el ECA.

El metaanálisis realizado por Liu et al. (32), incluye 3 ECA, 2 series de casos y una comunicación a un congreso. La diferencia con este informe de evaluación es que en nuestro caso se incluyen otros dos estudios (24, 27) (un ECA y una serie de casos, lo que supone 848 nuevos pacientes) y que la comunicación al congreso fue excluida debido a no cumplir los criterios de inclusión. De todas formas, los resultados son bastante similares.

### 5.3 Fundamentos y antecedentes de la utilización clínica de EPCC

Las células progenitoras endoteliales provienen de la médula ósea y circulan por el torrente sanguíneo, teniendo la capacidad de diferenciarse en células endoteliales y contribuir a la neovascularización postnatal. Por otra parte, tienen la capacidad de migrar a zonas de lesión vascular e iniciar allí la reparación vascular, acelerando la recuperación del tejido y mejorando el flujo sanguíneo (40). Bajos niveles de células progenitoras endoteliales circulantes se han correlacionado con enfermedad coronaria, reestenosis intra-estent, anormal función endotelial y podría predecir prospectivamente un incremento de la mortalidad cardiovascular (41).

Por tanto, la hipótesis para la utilización de estent capturadores de células progenitoras endoteliales es su potencialidad para reducir la reestenosis intra-estent mediante la reducción de la hiperplasia neointimal y la proliferación de células musculares lisas, lo que en última instancia es el origen de la trombosis del estent. Klomp et al. (14) comenta en uno de sus artículos que se ha observado una asociación entre títulos bajos de EPCC o baja funcionalidad de las mismas y la presencia de enfermedad coronaria y también con una serie de factores de riesgo: edad, género masculino, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia y hábito tabáquico (42, 43). Teniendo en cuenta esto, cabría la posibilidad de que bajos niveles o actividad de EPCC fuesen predictores de la reestenosis del estent, de la progresión de la aterosclerosis y de eventos cardiovasculares (42, 44, 45). Sin embargo, en pacientes con angina estable se han encontrado títulos de EPCC equivalentes a los que tienen los controles sanos, aunque con funciones *in vitro* disminuidas (46). Por otra parte, dife-

rentes factores pueden elevar el número de EPCC o su funcionalidad: ejercicio, estrógenos, estatinas, eriproyetina y la colocación de un estent (14).

Los primeros estudios clínicos con estent de EPCC comenzaron en 2005 mediante el programa HEALING, que comenzó a investigar la seguridad, eficacia y viabilidad de EPCC-estent en angina estable, angina inestable e isquemia silente. El registro holandés HEALING-FIM evaluó los EPCC en 16 pacientes con angina estable y una única lesión de novo en coronarias nativas. A los 9 meses de seguimiento observaron un porcentaje de revascularización de la lesión diana del 6,3% y un porcentaje de MACE del 6,3% (47). En el registro prospectivo europeo HEALING II se evaluaron 63 pacientes tratados con EPCC. A los 18 meses se observó una mortalidad cardíaca del 1,6%, un porcentaje de revascularización de la lesión diana del 6,3% y ningún caso de IAM o trombosis del estent (48). Por otra parte, un subanálisis sugirió que títulos bajos de células progenitoras de endotelio en sangre periférica se asociaban con una mayor pérdida luminal tardía y elevada incidencia de revascularización (49). Por último, el registro e-HEALING fue diseñado para obtener datos clínicos post-comercialización en condiciones reales de práctica clínica. Se incluyeron 4939 pacientes de 144 centros de África, Asia, Europa, América Latina y Oriente Medio a los que se les había colocado un ECS. A los 12 meses, la combinación de muerte cardíaca, IAM o TVR fue del 8,4%, observándose un porcentaje de trombosis del estent del 0,6% (50). Posteriormente se publicaron diferentes artículos utilizando los datos del estudio e-HEALING, como por ejemplo, en población diabética (51).

#### **5.4 Efectividad y seguridad de los EPCC-estent en comparación con DES y BMS**

Hasta el momento son pocos los ensayos clínicos aleatorios disponibles en los que se hayan comparado los estent de EPCC con DES. El primer ensayo fue el estudio piloto monocéntrico TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) (20), en el que 193 pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo estent con EPCC o a DES de paclitaxel (Boston Scientific, Natick, MA, EE.UU.). Todos los pacientes tenían alto riesgo de reestenosis, definida como una oclusión total crónica, de una longitud > 20 mm, en un vaso de diámetro <2,8 mm o cualquier lesión en un paciente diabético. A los 2 años de seguimiento, la variable compuesta de muerte de causa cardíaca, IAM o TLR no fue significativamente diferente entre los grupos (ECS: 18,4% vs DES: 13,7%, OR 1,42 IC95% 0,65-3,09). Destacar que no se observaron casos de trombosis del estent en el grupo EPCC, mientras que en el grupo DES se observaron cuatro casos, si bien estas diferencias no fueron significativas. Este estudio tenía previsto reclutar inicialmente a 620 pacientes, con los que se alcanzaría la potencia esta-

dística suficiente para un diseño de no inferioridad. Sin embargo el estudio se realizó con solo 193 pacientes, debido a que se decidió realizar un estudio con un diseño similar, aunque con mayor tiempo de seguimiento y de carácter internacional y multicéntrico.

Este estudio, denominado TRIAS-*High risk of Restenosis* (TRIAS-HR) (21), se incluyeron 622 pacientes. Una importante limitación de este estudio es que en el brazo DES se utilizaron cuatro tipos diferentes de dispositivos disponibles comercialmente y liberadores, respectivamente, de paclitaxel, sirolimus, everolimus y zotarolimus, facilitando los resultados agrupados, sin que se realizase ningún análisis por subgrupos. La variable compuesta de muerte de causa cardíaca, IAM o TLR fue significativamente mayor en el grupo EPCC que en el grupo DES (17% vs 7%,  $p < 0,0001$ ) a 1 año, como también en el porcentaje de IAM (4% vs 1%,  $p = 0,03$ ) y de revascularización de la lesión diana (15% vs 6%,  $p = 0,0003$ ). Los resultados a 5 años aún no se han publicado. Nuevamente, este estudio tenía previsto reclutar 1240 pacientes, sin embargo el ensayo se detuvo con 622 debido a que los resultados del análisis intermedio de seguridad mostró que los pacientes tratados con EPCC tenían una mayor tasa de revascularización de la lesión diana que el grupo control. Finalmente, y dentro del programa TRIAS, se ha diseñado un nuevo estudio denominado TRIAS-*Low risk of Restenosis* (TRIAS-LR), en el que se pretendía comparar el estent EPCC con el estent metálico en lesiones con bajo riesgo de estenosis. El estudio tenía previsto incluir 1260 pacientes y finalizar en 2019, sin embargo consta que se ha paralizado debido a la falta de reclutamiento (52).

El tercer ensayo incluido en esta revisión es el llevado a cabo por Bystrom y col (22) (Genius STEMI TRIAL) en 100 pacientes con SCACEST (síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST). Su principal limitación metodológica es que la evaluación de los resultados no se realiza por un comité independiente, constituyendo un alto riesgo de sesgo. Además de no encontrar diferencias entre los grupos EPCC y BMS, los efectos adversos graves fueron a los 6 meses fueron mayores en el grupo EPCC que en de estent metálicos (24% vs 10%;  $P = 0,06$ ).

El último ensayo aleatorizado incluido es el llevado a cabo por Boshra et al. (27), cuyas principales limitaciones son el pequeño tamaño muestral ( $n = 38$ ), su realización en un único centro, el corto período de seguimiento (6 meses) y la ausencia de cegamiento tanto de los cardiólogos intervencionistas como de los pacientes, quienes eran conocedores del estent implantado. Por los datos facilitados, se desconoce si ambos grupos son comparables en algunas características fundamentales como la presencia de HTA o dislipemia, que podrían estar relacionadas con la efectividad y seguridad de los estents. Por último, otra limitación, que es resaltada por los autores, es la no disponibilidad de ultrasonidos intravascu-

res coronarios (IVUS) en su centro, que podría ayudar a una óptima selección del tamaño del estent. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPCC y BMS, excepto en la variable combinada de muerte cardíaca, IAM o TLR, que fue mayor en el grupo BMS ( $p=0,05$ ).

De los estudios observacionales, la serie de casos comparadas de Beijik et al. (23) incluye 643 pacientes con lesiones bifurcadas, de los que únicamente 178 correspondieron al grupo EPCC. Aunque los grupos no fueron comparables, los autores utilizaron un modelo de regresión de Cox y un análisis de propensiones para ajustar la desigual distribución de las características angiográficas y clínicas de los pacientes. Cabe destacar también que la administración del inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/ IIIa y el uso de la técnica de inflado simultáneo de 2 balones en la lesión (“*kissing balloon*”), no fueron aleatorias, sino que dependieron del cardiólogo intervencionista. La conclusión de este estudio es que no existen diferencias significativas entre utilizar EPCC o BMS en pacientes con lesiones bifurcadas.

El estudio de Klomp 2011a (24) es una serie de casos retrospectiva de 405 pacientes tratados con EPCC, en la que se realizó un análisis pareado con otra serie retrospectiva tratada con BMS. Para los autores, sus resultados muestran la seguridad y efectividad de los estent de EPCC en una población de amplio tamaño muestral de lesiones complejas, aunque estos resultados no fueron mejores que los obtenidos por los estent metálicos. Destacar que los autores comunican en su artículo el solapamiento de pacientes con otros estudios, y así, 98 pacientes participaron en el de Beijik et al. (23) y otros 66 en el de Klomp et al.(21). Otra limitación es que los profesionales fueron los que determinaron que pacientes eran tratados con el estent EPCC, siendo un porcentaje elevado con lesiones complejas.

Por último, el estudio prospectivo de series comparadas realizado por Chong et al. (25) evalúa la efectividad y seguridad de los EPCC en comparación con DES de sirolimus y BMS, sin encontrar diferencias significativas en las variables de resultado analizadas. Entre sus limitaciones está el relativamente pequeño tamaño muestral debido a los diferentes tamaños muestrales existentes (EPCC 95, DES 53 y BMS 218), la inexistencia de un seguimiento angiográfico rutinario y la no utilización de IVUS en la evaluación de la trombosis del estent.

Además de los estudios incluidos, es preciso mencionar la existencia de un artículo de Wojakowski et al. (28) al que no se ha podido tener acceso a su texto completo, motivo de ser excluido. Se trata de un estudio aleatorizado y prospectivo realizado en un único cen-



tro de Polonia en pacientes con SCASEST (síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST) y con un seguimiento de un año. Se incluyeron 60 pacientes que fueron aleatorizados a recibir un estent con EPCC o un estent metálico (30 en cada grupo). Los resultados angiográficos a los 6 meses mostraron un menor porcentaje de reestenosis binaria en el grupo EPCC (4% vs 8%) y una menor pérdida luminal tardía en el mismo grupo (0,45 mm vs 0,86 mm). A los 12 meses, se observó un menor porcentaje de MACE en el grupo EPCC (13% vs 23%) y una menor necesidad de revascularización en ese grupo (10% vs 17%). En ninguno de los grupos se observó trombosis del estent.

También merece ser mencionada una reciente comunicación a congreso en la que se han realizado comparaciones independientes con diferentes tipos de DES. Estos resultados no se han incluido en el metaanálisis debido a que este tipo de publicación se consideró en los criterios de exclusión debido a que no ofrecen información suficiente para evaluar su calidad. Sin embargo, es importante citarlo debido a su elevado tamaño muestral y a las múltiples comparaciones que realiza. Los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas al comparar EPCC con DES de primera y segunda generación (53).

Respecto al estent Combo<sup>®</sup>, el único estudio comparativo frente a un estent liberador de paclitaxel mostró unos resultados similares en las variables éxito del procedimiento, pérdida luminal tardía, reestenosis binaria y MACE a los 12 meses (26).

Es probable que en los próximos meses se tengan más datos sobre la efectividad y seguridad de Combo<sup>®</sup>, debido a la existencia de un registro post-comercialización con el objetivo de evaluar su seguridad y efectividad a largo plazo en la práctica clínica habitual. Este registro tenía previsto incluir alrededor de 1.000 pacientes de toda Europa y la variable de resultado primaria es la combinación de muerte cardíaca, IAM del vaso diana y revascularización de la lesión diana. Aunque se tenía previsto que los primeros resultados apareciesen en el primer trimestre de 2015, no tenemos conocimiento de su publicación.

Así mismo, y como puede observarse en el apartado de estudios en marcha, hay un número considerable de estudios activos que evalúan tanto Genous como Combo. Incluso para algunos de ellos, la fecha de finalización de recogida de datos ya ha finalizado.

### **Análisis conjunto**

El análisis conjunto de los estudios incluidos en esta revisión no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los estent con EPCC y los estent metálicos o liberadores

de fármacos (la única diferencia observada fue un significativamente menor porcentaje de MACE en los DES que en los EPCC), si bien es preciso tener en cuenta las limitaciones metodológicas comentadas previamente (tabla 5).

A pesar de no haber diferencias estadísticas al comparar los EPCC con los DES y los BMS, sí que parecen existir distintas tendencias entre ambos grupos. Así, los EPCC se mostraron superiores a los BMS en prácticamente todas las variables (excepto en la TVR que fueron inferiores y en la mortalidad cardíaca, que no hubo cambios), mientras que fueron inferiores a los DES en todas las variables, excepto la TVR. Teniendo en cuenta que los estent liberadores de fármacos han mostrado su superioridad frente a los estent metálicos en diversos estudios (34, 35), los EPCC podrían tener una efectividad intermedia entre ambos tipos de estent. Desafortunadamente, la evidencia respecto al estent Combo® se basa en un único estudio, por lo que no se pueden realizar conclusiones, como tampoco respecto a la efectividad comparada de los EPCC frente a los estent biorreabsorbibles, debido a la ausencia de estudios.

**Tabla 5:** Resumen del análisis conjunto de los principales resultados de los estudios incluidos. EPCC vs DES

Nº estudios (Nº pacientes)	Porcentaje de eventos	Efecto relativo (OR, IC95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Conclusión
<b>Trombosis del estent (variable crítica)</b>				
3 estudios (2 ECA, 1 serie)	EPCC: 11/497 (2,2%) DES: 7/466 (1,5%)	1,28 (0,16 a 10,12)	4 eventos más por 1000 en el grupo EPCC (de 13 menos a 119 más)	Sin diferencias significativas
<b>MACE (variable crítica)</b>				
2 estudios (2 ECA)	EPCC: 70/402 (17,4%) DES: 35/413 (8,5%)	2,27 (1,47 a 3,49)	89 eventos más por 1000 en el grupo EPCC (de 35 más a 159 más)	Mayor y significativo porcentaje de MACE en el grupo EPCC (p=0,0002)
<b>IAM (variable crítica)</b>				
3 estudios (2 ECA, 1 serie)	EPCC: 23/497 (4,6%) DES: 14/466 (3,0%)	1,42 (0,72 a 2,80)	12 eventos más por 1000 en el grupo EPCC (de 8 menos a 50 más)	Sin diferencias significativas
<b>Mortalidad cardíaca (variable crítica)</b>				
3 estudios (2 ECA, 1 serie)	EPCC: 16/497 (3,2%) DES: 5/466 (1,1%)	2,41 (0,90 a 6,49)	15 eventos más por 1000 en el grupo EPCC (de 1 menos a 55 más)	Sin diferencias significativas
<b>Revascularización de lesión diana (TLR) (variable importante)</b>				
2 estudios (2 ECA)	EPCC: 60/402 (14,9%) DES: 30/413 (7,3%)	2,01 (0,89 a 4,54)	63 eventos más por 1000 en el grupo EPCC (de 7 menos a 190 más)	Sin diferencias significativas
<b>Revascularización del vaso diana (TVR) (variable importante)</b>				
3 estudios (2 ECA, 1 serie)	EPCC: 6/497 (1,2%) DES: 12/466 (2,6%)	0,37 (0,14 a 1,00)	16 eventos menos por 1000 en el grupo EPCC (de 0 menos a 22 menos)	Menor porcentaje de TVR en el grupo EPCC (p=0,05)
<b>Mortalidad por todas las causas (variable importante)</b>				
3 estudios (2 ECA, 1 serie)	EPCC: 22/497 (4,4%) DES: 10/466 (2,1%)	1,90 (0,88 a 4,11)	19 eventos más por 1000 en el grupo EPCC (de 3 menos a 61 más)	Sin diferencias significativas

**EPCC vs BMS**

Nº estudios (Nº pacientes)	Porcentaje de eventos	Efecto relativo (OR, IC95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Conclusión
<b>Trombosis del estent (variable crítica)</b>				
5 estudios (2 ECA, 3 series)	EPCC: 14/747 (1,9%) DES: 32/1157 (2,8%)	0,75 (0,40 a 1,42)	7 eventos menos por 1000 en el grupo EPCC (de 16 menos a 11 más)	Sin diferencias significativas
<b>MACE (variable crítica)</b>				
3 estudios (2 ECA, 1 serie)	EPCC: 39/247 (15,8%) DES: 96/534 (18,0%)	0,82 (0,27 a 2,49)	27 eventos menos por 1000 en el grupo EPCC (de 124 menos a 173 más)	Sin diferencias significativas
<b>IAM (variable crítica)</b>				
5 estudios (2 ECA, 3 series)	EPCC: 31/747 (4,1%) DES: 73/1157 (6,3%)	0,67 (0,42 a 1,06)	20 eventos menos por 1000 en el grupo EPCC (de 36 menos a 4 más)	Sin diferencias significativas
<b>Mortalidad cardíaca (variable crítica)</b>				
5 estudios (2 ECA, 3 series)	EPCC: 23/747 (3,1%) DES: 39/1157 (3,4%)	1,02 (0,59 a 1,74)	1 evento más por 1000 en el grupo EPCC (de 14 menos a 24 más)	Sin diferencias significativas
<b>Revascularización de lesión diana (TLR) (variable importante)</b>				
4 estudios (2 ECA, 2 series)	EPCC: 68/652 (10,4%) DES: 93/939 (9,9%)	1,12 (0,61 a 2,05)	11 eventos más por 1000 en el grupo EPCC (de 36 menos a 85 más)	Sin diferencias significativas
<b>Revascularización del vaso diana (TVR) (variable importante)</b>				
2 estudios (2 series)	EPCC: 7/273 (2,6%) DES: 24/683 (3,5%)	0,70 (0,30 a 1,65)	10 eventos menos por 1000 en el grupo EPCC (de 24 menos a 22 más)	Sin diferencias significativas
<b>Mortalidad por todas las causas (variable importante)</b>				
2 estudios (2 series)	EPCC: 14/273 (5,1%) DES: 44/683 (6,4%)	0,75 (0,40 a 1,40)	15 eventos menos por 1000 en el grupo EPCC (de 38 menos a 24 más)	Sin diferencias significativas

Es importante mencionar que la duración de la terapia antiagregante dual (DAPT) varía entre la implantación del estent EPCC y DES, siendo generalmente de un mes para EPCC y de 3 a 6 meses para DES, como se refleja en los estudios incluidos. Esto podría considerarse en aquellos pacientes que tengan contraindicaciones o mayores riesgos asociados a una DAPT más duradera. Varios estudios han analizado la eficacia y seguridad de Genous en función de la duración de DAPT. En el registro e - Healing no se muestran diferencias significativas en TVF o la trombosis del estent, en función de la duración de DAPT (54). Así mismo, en el estudio ARGENTO los resultados son similares (55).

**5.5 Nuevas líneas de investigación**

Los estent con EPCC son una tecnología aún en desarrollo, por lo que desconocemos su papel en el futuro. Nuevas líneas de investigación son la utilización conjunta de estent con EPCC y otros dispositivos, la incorporación de otras sustancias inhibidoras de la proliferación neointimal como el bevacizumab, o la utilización de anticuerpos murínicos monoclonales distintos del anti-CD34.

Así, en 2011 se publicó un ECA multicéntrico y simple ciego que aleatorizó 120 pacientes con lesiones de novo de arterias coronarias nativas para recibir tratamiento con un estent de EPCC más un balón recubierto de paclitaxel o únicamente un estent de EPCC. Se

prescribió un tratamiento antiagregante dual y se realizó un seguimiento a 6 meses. El tratamiento con un estent de EPCC más el balón de paclitaxel fue superior al estent de EPCC, obteniendo significativamente mejores resultados al evaluar la pérdida luminal tardía, la reestenosis intra-estent y la variable combinada MACE (56).

Existe alguna experiencia inicial con la utilización de estent liberadores de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal específico para el factor de crecimiento endotelial que inhibe la neovascularización coronaria. Un estudio realizado en 20 pacientes con SCACEST mostró que los estent recubiertos de bevacizumab son seguros y que provocan una mínima hiperplasia neointimal (57).

Aunque aún en fase experimental en animales, se ha propuesto que los estent recubiertos de anticuerpos anti-CD133 podrían acelerar la reendotelización con una superior capacidad que los anti-CD34 para capturar EPCC. En un modelo de lesión de la arteria coronaria porcina, los estent CD133 mostraron una reendotelización más eficaz a corto plazo que los estent metálico sin encontrar ninguna diferencia significativa en la recuperación de la función endotelial entre estos dos grupos a los 6 meses de seguimiento (58).

El CD105 o endoglina es una proteína accesoria del sistema receptor del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , que juega un papel crítico en la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización. Cui et al. (59) evaluaron el efecto de stents recubiertos con anticuerpos contra la endoglina (anti-CD105) en la formación de la neointima coronaria, mediante la colocación aleatoria en coronarias de cerdos jóvenes de 30 estent recubiertos de anti-CD105, treinta estent liberadores de sirolimus y treinta estent metálicos. Tras 14 días se observó, en comparación con los otros dos grupos, un menor área de neointima y porcentaje de estenosis en los cerdos que recibieron estent con anti-CD105, así como un porcentaje de reendotelización significativamente elevado.

## 5.6 Coste de la técnica

Según datos de 2007 obtenidos de la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Valle de Hebrón (Barcelona) (60), el coste del estent Genous® (incluido en el catéter balón) sería de 1650 €. El coste de otros estent sería de 950€ (metálico o BMS), 1600€ (liberador de paclitaxel), 1700€ (liberador de zotarolimus) o 1800€ (liberador de sirolimus). En las búsquedas bibliográficas no se han recuperado estudios de evaluación económica.

## 6. CONCLUSIONES

- Los estents capturadores de células progenitoras endoteliales se caracterizan por su recubrimiento de anticuerpos murínicos monoclonales anti-CD34 que se unen a la superficie mediante una matriz de polisacáridos. Estos anticuerpos capturan las células progenitoras endoteliales circulantes que se diferencian en endotelio funcional que recubre la superficie del estent con la finalidad de potenciar la cicatrización vascular.
- La evidencia disponible sobre la seguridad y efectividad clínica de los estents capturadores de células progenitoras de endotelio en el tratamiento de estenosis coronarias se basa en 4 ECA y 3 estudios de carácter observacional que comparan el estent Genous® con estents liberadores de fármacos o metálicos, y en un único ECA que compara el estent Combo® frente a un estent liberador de paclitaxel.
- Algunos de los estudios incluido mostraron tener limitaciones metodológicas: deficiente descripción de la muestra, ausencia de enmascaramiento de los evaluadores, comparación con DES y BMS de diferentes características, etc.
- El análisis conjunto de los estudios incluidos en esta revisión no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los estent con EPCC y los estent metálicos o liberadores de fármacos en ninguna de las variables evaluadas, excepto en el porcentaje de aparición de efectos adversos graves, que fue significativamente mayor para los EPCC que para los DES.
- Teniendo en cuenta la evidencia científica disponible, los estents capturadores de células progenitoras de endotelio sólo deberían ser usados en un contexto de investigación, hasta que se disponga de estudios comparativos de adecuado diseño que avalen su efectividad.
- Son necesarios estudios comparativos de adecuado diseño metodológico y con un seguimiento a largo plazo que permitan obtener resultados concluyentes sobre el papel de estos estents en el tratamiento de estenosis coronarias. Se prevé que próximamente se disponga de nuevos datos, por lo que sería conveniente reevaluar los resultados.



## 7. ANEXOS

### Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica

#### 1. BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

##### HTA (1 ref.)

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 (Arte- rial)	1214
9	#6 OR #7 OR #8	1019
		0
10	#5 AND #9	31
11	(Endothelial) OR (Endothelium) OR (Endotheliza- tion)	280
12	(Reendothelization) OR (Re-endothelization)	0
13	#11 OR #12	280
14	#10 AND #13	1

##### Cochrane (27 ref.)

#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 Arte- rial:ti,ab,kw
#5	#3 and #4
#6	Endothelial or Endothelium or Endothelization or Reendothe- lization or Re-endothelization:ti,ab,kw
#7	#5 and #6

27

**2. BASES DE DATOS GENERALES**

MEDLINE (Pubmed) (155 ref)

<a href="#">#7</a>	Search #5 AND #6	<a href="#">155</a>
<a href="#">#6</a>	Search "Endothelial" [TW] OR " Endothelium" [TW] OR "Endothelization" [TW] OR "Reendothelization" [TW] OR "Re-endothelization" [TW]	<a href="#">284946</a>
<a href="#">#5</a>	Search #3 AND #4	<a href="#">896</a>
<a href="#">#4</a>	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]	<a href="#">2097891</a>
<a href="#">#3</a>	Search #1 AND #2	<a href="#">1034</a>
<a href="#">#2</a>	Search "Antibody" [TW] OR "Antibodies" [TW] OR "Combo" [TW] OR "Genous" [TW] OR "Cell-capture" [TW]	<a href="#">982728</a>
<a href="#">#1</a>	Search "Stent"[TW] OR "Stents"[TW]	<a href="#">73492</a>

EMBASE (Ovid) (213 ref)

# (Stent or Stents).ti,ab,kw.

# (Antibody or Antibodies or Cell-capture or Combo or Genous).ti,ab,kw.

# 1 and 2

# (Coronary or Coronaries or Cardiopathy or Cardiovascular or Vascular or Heart or Cardio-  
phaties or Cardiomyopathy or Arterial).ti,ab,kw.

# 3 and 4

# (Endothelial or Endothelium or Endothelization or Reendothelization or Re-endotheliza-  
tion).ti,ab,kw.

# 5 and 6

ISI Web of science (Web of Knowledge) (196 ref.)

# 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 Cardio- phaties 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



### 3. BASES DE DATOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Clinicaltrials.gov (0 ref.):

# (Antibody or Antibodies or Cell-capture or Combo or Genous) AND  
(Stent or Stents)

#1 (Endothelial or Endothelium or Endothelization or Reendothelization or Re-endothelization)  
AND (Stent or Stents)



## Anexo 2. Niveles de calidad de los estudios (CEBM, 2011)

Pregunta	Nivel 1*	Nivel 2*	Nivel 3*	Nivel 4*	Nivel 5*
¿Cómo de común es el problema?	Encuestas actuales y locales con muestras aleatorias (o censos)	RS de encuestas que coincidan con las circunstancias locales	Muestra local no aleatoria	Serie de casos	NA
¿Es preciso el test diagnóstico o de monitorización? (Diagnóstico)	RS de estudios transversales con estándar de referencia aplicado de forma consistente y cegamiento	Estudios individuales transversales con estándar de referencia aplicado de forma consistente y cegamiento	Estudios no consecutivos o estudios sin estándar de referencia aplicado de forma consistente	Estudio caso-control o estándar de referencia pobre o no independiente	Opinión de expertos o mecanismos de consenso
¿Qué pasaría si no se añade un determinado tratamiento? (Pronóstico)	RS de estudios de cohorte desde el inicio	Estudios de cohorte desde el inicio	Estudio de cohorte o brazo control de un ECA	Estudios casos-control o series de casos o estudios de cohorte de pobre calidad pronóstica	NA
¿Ayuda esta intervención? (Beneficio del tratamiento)	RS de ECA o de ensayos de n=1	ECA o estudios observacionales de efecto importante	Estudio de cohorte controlado	Estudios casos-control, series de casos o estudios retrospectivos controlados	Opinión de expertos o mecanismos de consenso
¿Cuales son los efectos adversos más comunes? (Efectos adversos del tratamiento)	RS de ECA, RS de estudios de casos y controles anidados, ensayos de n=1 (sobre el paciente que se plantea la pregunta) o estudios observacionales de efecto importante	ECA individual o, excepcionalmente, estudios observacionales de efecto importante	Estudio de cohorte controlado (post-comercialización) con un tamaño muestral suficiente para descartar un efecto adverso común (para evaluar daños a largo plazo e necesario un seguimiento suficiente)	Estudios casos-control, series de casos o estudios retrospectivos controlados	Opinión de expertos o mecanismos de consenso
¿Cuales son los efectos adversos raros? (Efectos adversos del tratamiento)	RS de ECA o de ensayos de n=1	ECA o, excepcionalmente, estudios observacionales de efecto importante			
¿Es útil este test de detección temprana? (Cribado)	RS de ECA	ECA	Estudios de cohortes controlados	Estudios casos-control, series de casos o estudios retrospectivos controlados	Opinión de expertos o mecanismos de consenso

Fuente: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible en <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado NA: No aplicable RS: Revisión sistemática

\* El nivel de evidencia podrá bajarse en base a la calidad del estudio, imprecisión, carácter indirecto de la evidencia, inconsistencia entre estudios o porque el tamaño absoluto del efecto es muy pequeño; el nivel de evidencia podrá aumentarse si hay un tamaño del efecto grande o muy grande.



### Anexo 3. Valoración del riesgo de sesgos de los estudios.

**Riesgo de sesgo para ensayos clínicos (Colaboración Cochrane).** Fuente: Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 (17). Estudios que evalúan Genous<sup>®</sup>.

<b>Beijik 2011</b>		
Item	Apoyo para la valoración	Evaluación
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	No adecuadamente descrita	Alto riesgo
Ocultación de la asignación	Sobre cerrado y firmado, cegado para todos los personales del estudio	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	Es un ensayo simple ciego. Además el resultado no debería estar afectado por falta de cegamiento	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Sí, análisis por laboratorio independiente	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompletos	Se especifica la causa y el tratamiento de datos faltantes.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Existe protocolo	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
	Interrupción del ensayo tras reclutamiento de sólo 193 pacientes	Alto riesgo
<b>Valoración global: Alto riesgo</b>		

<b>Klomp 2011</b>		
Item	Apoyo para la valoración	Evaluación
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Aleatorización mediante programa electrónico y en bloques de tamaños aleatorios.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Sí, se realiza mediante programa electrónico.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	Es un ensayo simple ciego. Además el resultado no debería estar afectado por falta de cegamiento	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Los resultados son evaluados por un comité independiente	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompletos	No hay resultados faltantes. Se especifica el flujo de pacientes.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Existe protocolo previo y se cumple	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
	No queda claro la obtención de TVF	Bajo riesgo
<b>Valoración global: Bajo riesgo</b>		

<b>Bystrom 2010</b>		
Item	Apoyo para la valoración	Evaluación
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia	Riesgo poco claro
Ocultación de la asignación	Sobres cerrados sin más especificación	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	Especifica que se trata de un ensayo clínico abierto, pero el resultado no debería estar afectado por la falta de cegamiento	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Según cita el propio autor en las limitaciones: la evaluación de los resultados no se realiza por un comité independiente.	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompletos	Hay datos faltantes que no especifica a que son debidos.	Alto riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	No se conoce el protocolo inicial del estudio	Alto riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
	Con respecto al resto de estudios evaluados, no se publican algunas variables resultado que podrían ser importantes en la evaluación. No queda claro la obtención de TVF	Bajo riesgo
<b>Valoración global: Riesgo moderado</b>		

<b>Boshra, 2011</b>		
Item	Apoyo para la valoración	Evaluación
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Los pacientes son aleatorizados con una secuencia 1:1, aplicada sucesivamente	Alto riesgo
Ocultación de la asignación	No hay ocultación	
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No hay cegamiento de los participantes y del personal, pero el resultado no debería estar afectado por la falta de cegamiento	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	No hay cegamiento	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompletos	No hay resultados faltantes. Se realiza seguimiento de todos los pacientes reclutados	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	No se conoce el protocolo inicial	Alto riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
<b>Valoración global: Riesgo moderado</b>		

Riesgo de sesgo para estudios observacionales (Colaboración Cochrane). Fuente: Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 (17). Estudios que evalúan Genous<sup>®</sup>.

<b>Bejjik 2010</b>		
Item	Apoyo para la valoración	Evaluación
<b>Sesgo de selección</b>		
Método de selección de pacientes	No se puede asegurar la existencia de sesgo de selección, ya que ambos grupos son de periodos distintos. No hay selección aleatoria, el reclutamiento es consecutivo.	Alto riesgo
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No parece existir cegamiento, sin embargo el resultado no debería estar afectado por falta de cegamiento	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Se desconoce si los evaluadores han sido cegado.	Riesgo poco claro
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompletos	No hay resultados incompletos	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Los resultados expuestos son los habituales.	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
	No queda claro la obtención de algunas variables compuestas.	Bajo riesgo
<b>Valoración global: Riesgo moderado</b>		

<b>Klomp 2011a</b>		
Item	Apoyo para la valoración	Evaluación
<b>Sesgo de selección</b>		
Método de selección de pacientes	Elección de grupo control según las guías y criterio médico. Elección del grupo control por emparejamiento. La selección de ambos grupos se realiza en periodos distintos.	Alto riesgo
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No parece existir cegamiento, sin embargo el resultado no debería estar afectado por falta de cegamiento	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Se desconoce si los evaluadores han sido cegado.	Riesgo poco claro.
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompletos	No hay resultados incompletos	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	No hay información suficiente para evaluar si se han expuesto todos los resultados previstos. Se desconoce si hubo protocolo previo.	Riesgo poco claro
<b>Otros sesgos</b>		
	Con respecto al resto de estudios evaluados, no se publican algunas variables resultado que podrían ser importantes en la evaluación.	Bajo riesgo
<b>Valoración global: Riesgo moderado</b>		

Chong 2010		
Item	Apoyo para la valoración	Evaluación
<b>Sesgo de selección</b>		
Método de selección de pacientes	No aleatorización. La asignación depende del cardiólogo intervencionista.	Alto riesgo
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No parece existir cegamiento, sin embargo el resultado no debería estar afectado por falta de cegamiento	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	La evaluación no parece que se haya realizado ni por un comité ni por un laboratorio independiente.	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompletos	No hay resultados incompletos.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	No hay información suficiente para evaluar si se han expuesto todos los resultados previstos. Se desconoce si hubo protocolo previo.	Riesgo poco claro
<b>Otros sesgos</b>		
	Con respecto al resto de estudios evaluados, no se publican algunas variables resultado que podrían ser importantes en la evaluación.	Bajo riesgo
<b>Valoración global: Riesgo moderado</b>		

**Riesgo de sesgo para ensayos clínicos (Colaboración Cochrane).** Fuente: Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 (17). Estudio que evalúan Combo®.

Haude 2013		
Item	Apoyo para la valoración	Evaluación
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Los pacientes son aleatorizados con una secuencia 2:1, a partir de sobre cerrado	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Sobres cerrados sin más especificación	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No existe cegamiento, sin embargo el resultado no debería estar afectado por falta de cegamiento	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Los resultados son evaluados por un comité independiente	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompletos	No hay datos faltantes	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Existe protocolo previo y se cumple	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
<b>Valoración global: Bajo riesgo</b>		



## Anexo 4. Tablas de evidencia de los estudios incluidos

Beijik 2011 (TRIAS)																																																											
Características estudio	Características población	Resultados																																																									
<p><b>Diseño:</b> ECA simple ciego</p> <p><b>N pacientes:</b> 193</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Angina estable a pesar de tratamiento médico, IAM sin elevación del ST. En pacientes de alto riesgo de reestenosis.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> IAM sin elevación del segmento ST dentro de las 72 horas previas, arritmia ventricular inestable, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática, hipertensión severa, tratamiento con terapia antisupresora, enfermedad autoinmune, previa administración de terapia anticuerpos, contraindicación de fármaco relacionado con el estudio.</p> <p><b>Intervención:</b> Genous® n pacientes: 98 ( lesiones)</p> <p><b>Comparador:</b> Taxus Liberté® n pacientes: 95 ( lesiones)</p> <p><b>Seguimiento:</b> 2 años Entre los 6 y 12 meses variables angiográficas 30 días, 6 meses, 1 y 2 años variables clínicas</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de las lesiones de la arteria coronaria con Genous® en comparación con taxus en pacientes con alto riesgo de reestenosis, a los 2 años.</p>	<p><b>Sexo</b> (% hombres): 73% EPCC, 74% DES</p> <p><b>Edad</b> (años)(media±DE): 62±10 EPCC, 63±DES</p> <p><b>Factores riesgo (% pacientes):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hipertensión:</b> 46% EPCC, 56% DES</li> <li>- <b>Diabetes:</b> 14% EPCC, 27% DES</li> <li>- <b>Fumadores</b> 33% EPCC, 32% DES</li> <li>- <b>Hiperlipidemia:</b> 63% EPCC, 53 DES</li> <li>- <b>Historia de enfermedad coronaria:</b> 53% EPCC, 64% DES</li> <li>- <b>Historia de PCI previo:</b> 26% EPCC, 25% DES.</li> <li>- <b>Historia de IAM previo:</b> 38% EPCC, 41% DES.</li> </ul> <p><b>Tipo de lesión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Clasificación B2 y C:</b> 92% EPCC, 87% DES</li> <li>- <b>Lesiones bifurcadas:</b> 17% EPCC, 18% DES</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable (a los 2 años)</th> <th>EPCC (n =98)</th> <th>EPCC (%)</th> <th>DES (n=95)</th> <th>DES (%)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TVF (muerte cardíaca, IAM o TVR)</td> <td>20</td> <td>20,4</td> <td>15</td> <td>15,8</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>TLF (muerte cardíaca, IAM o TLR)</td> <td>18</td> <td>18,4</td> <td>13</td> <td>13,7</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Muerte cardíaca</td> <td>1</td> <td>1,0</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Muerte por cualquier causa</td> <td>5</td> <td>5,1</td> <td>4</td> <td>4,2</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Infarto de miocardio</td> <td>3</td> <td>3,1</td> <td>6</td> <td>6,3</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>TLR</td> <td>15</td> <td>15,3</td> <td>12</td> <td>12,7</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>TVR/no TLR</td> <td>2</td> <td>2,0</td> <td>2</td> <td>2,1</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del estent</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>4</td> <td>4,2</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>	Variable (a los 2 años)	EPCC (n =98)	EPCC (%)	DES (n=95)	DES (%)	P	TVF (muerte cardíaca, IAM o TVR)	20	20,4	15	15,8	NS	TLF (muerte cardíaca, IAM o TLR)	18	18,4	13	13,7	NS	Muerte cardíaca	1	1,0	0	-	NS	Muerte por cualquier causa	5	5,1	4	4,2	NS	Infarto de miocardio	3	3,1	6	6,3	NS	TLR	15	15,3	12	12,7	NS	TVR/no TLR	2	2,0	2	2,1	NS	Trombosis del estent	0	-	4	4,2	NS			
Variable (a los 2 años)	EPCC (n =98)	EPCC (%)	DES (n=95)	DES (%)	P																																																						
TVF (muerte cardíaca, IAM o TVR)	20	20,4	15	15,8	NS																																																						
TLF (muerte cardíaca, IAM o TLR)	18	18,4	13	13,7	NS																																																						
Muerte cardíaca	1	1,0	0	-	NS																																																						
Muerte por cualquier causa	5	5,1	4	4,2	NS																																																						
Infarto de miocardio	3	3,1	6	6,3	NS																																																						
TLR	15	15,3	12	12,7	NS																																																						
TVR/no TLR	2	2,0	2	2,1	NS																																																						
Trombosis del estent	0	-	4	4,2	NS																																																						

Klomp 2011 (TRIAS HR)

Características estudio	Características población	Resultados																																																
<p><b>Diseño:</b> ECA simple ciego (multicéntrico)</p> <p><b>N pacientes:</b> 622</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes con PCI electiva y alto riesgo de reestenosis.</p> <p><b>Criterios de exclusión.</b> enfermedad de la arteria principal coronaria izquierda, lesiones bifurcadas con una rama lateral de <math>\geq</math> 2.0mm en diámetro por estimación visual, lesión reestenótica, injertos o lesiones distales al injerto, infarto de miocardio dentro de las 6 semanas, insuficiencia renal conocida, sospecha de enfermedad hepática, hipersensibilidad o contraindicación conocida a aspirina, heparina o clopidogrel, y cirugía electiva en los 6 primeros meses por colocación del estent que requiera discontinuidad de la toma de aspirina o clopidogrel.</p> <p><b>Intervención:</b> <i>Genous</i><sup>®</sup> n pacientes: 304</p> <p><b>Comparadores:</b> DES (paclitaxel, sirolimus, everolimus, zotarolimus) n pacientes: 318</p> <p><b>Seguimiento:</b> 1 año</p> <p>Angiografía: entre los 13 y 15 meses (sólo un % de pacientes)</p> <p><b>Objetivo:</b> demostrar la no inferioridad de EPCC comparado con DES para evitar el fracaso de la lesión diana en el primer año en pacientes con alto riesgo de reestenosis.</p>	<p><b>Sexo</b> (% hombres): 74% EPCC, 70% DES</p> <p><b>Edad</b> (años)(media<math>\pm</math>DE): 64 <math>\pm</math>11 EPCC, 66 <math>\pm</math>9 DES</p> <p><b>Factores riesgo (% pacientes):</b> (NS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hipertensión:</b> 74% EPCC, 70% DES</li> <li>- <b>Diabetes:</b> 46% EPCC, 47% DES</li> <li>- <b>Fumadores:</b> 21% EPCC, 15% DES</li> <li>- <b>Hipercolesterolemia:</b> 72% EPCC, 68% DES</li> <li>- <b>Historia de PCI previo:</b> 28% EPCC, 25% DES</li> <li>- <b>Historia de IAM previo:</b> 34% EPCC, 34% DES</li> <li>- <b>Historia de CABG:</b> 7% EPCC, 6% DES.</li> <li>- <b>Angina estable:</b> 72% EPCC, 72% DES.</li> <li>- <b>Angina inestable:</b> 43% EPCC, 39% DES.</li> </ul> <p><b>Tipo de lesión:</b> (NS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clasificación B2 y C: 65% EPCC, 66% DES.</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>EPCC (n =304)</th> <th>EPCC (%)</th> <th>DES (n=318)</th> <th>DES (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TVF (muerte cardíaca, IAM o TLR)</td> <td>52</td> <td>17,4</td> <td>22</td> <td>7,0</td> </tr> <tr> <td>Muerte cardíaca, IAM o TVR</td> <td>52</td> <td>14,4</td> <td>27</td> <td>8,6</td> </tr> <tr> <td>Muerte cardíaca</td> <td>6</td> <td>2,0</td> <td>3</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>8</td> <td>2,6</td> <td>4</td> <td>1,3</td> </tr> <tr> <td>Infarto de miocardio</td> <td>13</td> <td>4,3</td> <td>4</td> <td>1,3</td> </tr> <tr> <td>TLR</td> <td>45</td> <td>15,2</td> <td>18</td> <td>5,7</td> </tr> <tr> <td>TVR/no TLR</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>5</td> <td>1,6</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del estent</td> <td>8</td> <td>2,7</td> <td>3</td> <td>1,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>* No se especifica para todas las variables la significación estadística</p>				Variable	EPCC (n =304)	EPCC (%)	DES (n=318)	DES (%)	TVF (muerte cardíaca, IAM o TLR)	52	17,4	22	7,0	Muerte cardíaca, IAM o TVR	52	14,4	27	8,6	Muerte cardíaca	6	2,0	3	1,0	Mortalidad por todas las causas	8	2,6	4	1,3	Infarto de miocardio	13	4,3	4	1,3	TLR	45	15,2	18	5,7	TVR/no TLR	0	-	5	1,6	Trombosis del estent	8	2,7	3	1,0
Variable	EPCC (n =304)	EPCC (%)	DES (n=318)	DES (%)																																														
TVF (muerte cardíaca, IAM o TLR)	52	17,4	22	7,0																																														
Muerte cardíaca, IAM o TVR	52	14,4	27	8,6																																														
Muerte cardíaca	6	2,0	3	1,0																																														
Mortalidad por todas las causas	8	2,6	4	1,3																																														
Infarto de miocardio	13	4,3	4	1,3																																														
TLR	45	15,2	18	5,7																																														
TVR/no TLR	0	-	5	1,6																																														
Trombosis del estent	8	2,7	3	1,0																																														

## Bystron 2010

Características estudio	Características población	Resultados																																																								
<b>Diseño:</b> ECA <b>N pacientes:</b> 100 <b>Criterios de inclusión:</b> enfermedad de vaso simple y IAM con elevación del segmento ST <b>Criterios de exclusión:</b> inhabilidad en la colocación de Genous® <b>Intervención:</b> Genous® n pacientes: 50 <b>Comparadores:</b> CoCr n pacientes: 50 <b>Seguimiento:</b> 6 meses <b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad de EPCC en el tratamiento del IAM con elevación del ST cuando se compara con estent CoCr.	<b>Sexo</b> (% hombres): 78% EPCC, 76% CoCr <b>Edad</b> (años)(media±DE):57±10 EPCC, 57±11 CoCr <b>Factores riesgo (% pacientes): (NS)</b> - Hipertensión: 50% EPCC, 56% CoCr - Diabetes: 28% EPCC, 20 CoCr - Fumadores: 68% EPCC, 74% CoCr - Dislipidemia: 36% EPCC 44% CoCr - Primer IAM: 98% EPCC, 96% CoCr <b>Tipo de lesión:</b> - Clasificación Killip III - IV: 2% EPCC, 2% CoCr - Flujo TIMU pre PCI 2 - 3: 30% EPCC - 38% Co Cr	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables clínicas (a los 6 meses)</th> <th>EPCC (n =50)</th> <th>EPCC (%)</th> <th>BMS (n=50)</th> <th>BMS (%)</th> <th>P*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE (muerte cardíaca, IAM o TLR)</td> <td>12</td> <td>24</td> <td>5</td> <td>10</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>Muerte cardíaca</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Infarto de miocardio</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>TLR</td> <td>7</td> <td>14</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>0,08</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del estent</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* No se especifica la significación estadística para todas las variables</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables angiográficas</th> <th>EPCC (n =44)</th> <th>BMS (n=44)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pérdida de luz (mm)</td> <td>0,98±0,70</td> <td>0,79±0,47</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Reestenosis &gt;50% (%)</td> <td>18</td> <td>12</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Volumen de media NIH (mm)</td> <td>61±72</td> <td>40±22</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>					Variables clínicas (a los 6 meses)	EPCC (n =50)	EPCC (%)	BMS (n=50)	BMS (%)	P*	MACE (muerte cardíaca, IAM o TLR)	12	24	5	10	0,06	Muerte cardíaca	2	4	1	2	-	Infarto de miocardio	3	6	1	2	-	TLR	7	14	2	4	0,08	Trombosis del estent	3	6	0	-		Variables angiográficas	EPCC (n =44)	BMS (n=44)	P	Pérdida de luz (mm)	0,98±0,70	0,79±0,47	NS	Reestenosis >50% (%)	18	12	NS	Volumen de media NIH (mm)	61±72	40±22	NS
Variables clínicas (a los 6 meses)	EPCC (n =50)	EPCC (%)	BMS (n=50)	BMS (%)	P*																																																					
MACE (muerte cardíaca, IAM o TLR)	12	24	5	10	0,06																																																					
Muerte cardíaca	2	4	1	2	-																																																					
Infarto de miocardio	3	6	1	2	-																																																					
TLR	7	14	2	4	0,08																																																					
Trombosis del estent	3	6	0	-																																																						
Variables angiográficas	EPCC (n =44)	BMS (n=44)	P																																																							
Pérdida de luz (mm)	0,98±0,70	0,79±0,47	NS																																																							
Reestenosis >50% (%)	18	12	NS																																																							
Volumen de media NIH (mm)	61±72	40±22	NS																																																							

Boshra 2011																																																											
Características estudio	Características población	Resultados																																																									
<p><b>Diseño:</b> ECA</p> <p><b>N pacientes:</b> 38</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> angina estable a pesar de tratamiento médico, angina inestable o IAM sin elevación del ST.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> trombocitopenia, insuficiencia hepática, terapia inmunosupresora, contraindicación a cualquier fármaco en relación con estudio.</p> <p><b>Intervención:</b> <i>Genous</i><sup>®</sup> n pacientes: 19</p> <p><b>Comparadores:</b> BMS n pacientes: 19</p> <p><b>Seguimiento:</b> 30 días y 6 meses</p> <p><b>Objetivo:</b> Comparar la eficacia de EPCC con BMS en el tratamiento de la enfermedad de la arteria coronaria en pacientes con alto riesgo de reestenosis y trombosis</p>	<p><b>Sexo</b> (% hombres): 84 % EPCC 79% BMS</p> <p><b>Edad</b> (años)(media±DE): 56±8 EPCC , 53±8 BMS</p> <p><b>Factores riesgo (% pacientes):</b> NS</p> <p>-<b>Diabetes:</b> 60% EPCC, 63% BMS</p> <p>- <b>Creatinina</b> 0,94±0,15 EPCC, 1,0±0,2 BMS</p> <p>- EF: 59±8 EPCC, 60±9 BMS</p> <p><b>Tipo de lesión:</b> NS</p> <p>- <b>Oclusión total:</b> 21% EPCC, 31,6% BMS.</p> <p>- <b>Lesión en LAD:</b> 63% EPCC, 68% BMS</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>EPCC (n =19)</th> <th>EPCC (%)</th> <th>BMS (n=19)</th> <th>BMS (%)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primario: ISR, IST</td> <td>5</td> <td>26</td> <td>11</td> <td>58</td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>MACE (muerte cardíaca, IAM o TLR)</td> <td>5</td> <td>26</td> <td>10</td> <td>52</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Muerte cardíaca</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Infarto de miocardio</td> <td>5</td> <td>26</td> <td>10</td> <td>52</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del estent</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Angina</td> <td>2</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>47</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>Procedimientos exitosos</td> <td>19</td> <td>100</td> <td>18*</td> <td>100</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Porcentaje de diámetro de la estenosis</td> <td>21±36</td> <td></td> <td>46±39</td> <td></td> <td>0,05</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	EPCC (n =19)	EPCC (%)	BMS (n=19)	BMS (%)	P	Primario: ISR, IST	5	26	11	58	0,05	MACE (muerte cardíaca, IAM o TLR)	5	26	10	52	NS	Muerte cardíaca	0	-	1	5	NS	Infarto de miocardio	5	26	10	52	NS	Trombosis del estent	0	-	1	5	NS	Angina	2	11	9	47	0,04	Procedimientos exitosos	19	100	18*	100	NS	Porcentaje de diámetro de la estenosis	21±36		46±39		0,05	<p>* Los resultados angiográficos en los pacientes con BMS se calculan sobre una muestra de 18 pacientes.</p>		
Variable	EPCC (n =19)	EPCC (%)	BMS (n=19)	BMS (%)	P																																																						
Primario: ISR, IST	5	26	11	58	0,05																																																						
MACE (muerte cardíaca, IAM o TLR)	5	26	10	52	NS																																																						
Muerte cardíaca	0	-	1	5	NS																																																						
Infarto de miocardio	5	26	10	52	NS																																																						
Trombosis del estent	0	-	1	5	NS																																																						
Angina	2	11	9	47	0,04																																																						
Procedimientos exitosos	19	100	18*	100	NS																																																						
Porcentaje de diámetro de la estenosis	21±36		46±39		0,05																																																						

Beijik 2010								
Características estudio	Características población	Resultados						
<p><b>Diseño:</b> series de casos comparadas <b>N pacientes:</b> 643</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> lesión en bifurcación, con angina a pesar de tratamiento médico o un test de stress positivo atribuible a una lesión en bifurcación de novo de una arteria coronaria nativa con más del 50% de estenosis de diámetro de la rama principal y/o lateral. También se incluyen pacientes con angina inestable.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes sometidos a PCI con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.</p> <p><b>Intervención:</b> <i>Genous</i><sup>®</sup> n pacientes: 178</p> <p><b>Comparadores:</b> BMS n pacientes: 465</p> <p><b>Seguimiento:</b> 1 año</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar el resultado clínico al año en pacientes con lesión de bifurcación tratados con EPCC con una técnica provisional. Comparar los resultados con BMS</p>	<p><b>Sexo</b> (% hombres): 75% EPCC, 75% BMS</p> <p><b>Edad</b> (años)(media±DE): 63 ±11 EPCC, 61 ±12 BMS</p> <p><b>Factores riesgo (% pacientes):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hipertensión:</b> 46% EPCC, 35% BMS (p= 0,01)</li> <li>- <b>Diabetes:</b> 16% EPCC, 17% BMS (NS)</li> <li>- <b>Fumadores:</b> 22% EPCC, 37% BMS (p&lt;0,001)</li> <li>- <b>Hiperlipidemia:</b> 53% EPCC, 47 % BMS (NS)</li> <li>- <b>Historia de PCI previo:</b> 26% EPCC, 17% BMS (p=0,007)</li> <li>- <b>Historia de IAM previo:</b> 30% EPCC, 36% BMS (NS)</li> <li>- <b>Historia de CABG:</b> 3% EPCC, 2% BMS (NS)</li> <li>- <b>Angina estable:</b> 62% EPCC, 40% BMS (p&lt; 0,001)</li> <li>- <b>Angina inestable:</b> 38% EPCC, 60% BMS (p&lt; 0,001)</li> </ul> <p><b>Tipo de lesión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clasificación B2 y C: 83% EPCC, 90% BMS (NS)</li> <li>- Lesión en bifurcación: criterio de inclusión</li> </ul>	<b>Variable</b>	<b>EPCC</b> (n =178)	<b>EPCC</b> (%)	<b>DES</b> (n=465)	<b>DES</b> (%)	<b>HR</b>	<b>P</b>
		TVF (muerte cardíaca, IAM o TLR)	22	12,4	80	17,2	0,70	NS
		Muerte cardíaca, IAM, TVR	25	14,0	91	19,6	0,69	NS
		Muerte cardíaca	2	1,1	11	2,4	0,47	NS
		Mortalidad no cardíaca	3	1,7	6	1,3	1,12	NS
		Infarto de miocardio	5	2,8	27	5,8	0,48	NS
		TLR	19	10,7	56	12,0	0,88	NS
		TVR/no TLR	3	1,7	11	2,4	1,12	NS
		Trombosis del estent	3	1,7	16	3,4	0,49	NS

Klomp 2011a

Características estudio	Características población	Resultados																																								
<p><b>Diseño:</b> series de casos comparadas.</p> <p><b>N pacientes: 810</b></p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> angina estable apesar de tratamiento médico óptimo, estenosis mayor al 50%, IMA con elevación del ST</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> no se especifican</p> <p><b>Intervención:</b> <i>Genous</i><sup>®</sup> n pacientes: 405</p> <p><b>Comparadores:</b> BMS n pacientes: 405</p> <p><b>Seguimiento:</b> 1 año</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de Genous en comparación con BMS, en población “real”.</p>	<p><b>EPCC:</b></p> <p><b>Sexo</b> (% hombres): 72%</p> <p><b>Edad</b> (años)(media±DE): 63±11</p> <p><b>Factores riesgo (% pacientes):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensión: 48%</li> <li>- Diabetes: 18%</li> <li>- Fumadores: 22%</li> <li>- Hiperlipidemia: 50%</li> </ul> <p><b>BMS:</b></p> <p>No se especifican, se señala que están emparejadas pero con diferencias significativas en el tipo de lesión.</p>	<table border="1" data-bbox="1034 389 2058 655"> <thead> <tr> <th data-bbox="1034 389 1444 464">Variable</th> <th data-bbox="1444 389 1563 464">EPCC (n =405)</th> <th data-bbox="1563 389 1664 464">EPCC (%)</th> <th data-bbox="1664 389 1765 464">BMS (n=405)</th> <th data-bbox="1765 389 1917 464">BMS (%)</th> <th data-bbox="1917 389 2058 464">P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1034 464 1444 507">Muerte cardíaca, IAM o TLR</td> <td data-bbox="1444 464 1563 507">55</td> <td data-bbox="1563 464 1664 507">13,6</td> <td data-bbox="1664 464 1765 507">45</td> <td data-bbox="1765 464 1917 507">11,1</td> <td data-bbox="1917 464 2058 507">NS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1034 507 1444 550">Muerte cardíaca</td> <td data-bbox="1444 507 1563 550">10</td> <td data-bbox="1563 507 1664 550">2,5</td> <td data-bbox="1664 507 1765 550">7</td> <td data-bbox="1765 507 1917 550">1,7</td> <td data-bbox="1917 507 2058 550">NS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1034 550 1444 593">Infarto de miocardio</td> <td data-bbox="1444 550 1563 593">11</td> <td data-bbox="1563 550 1664 593">2,7</td> <td data-bbox="1664 550 1765 593">11</td> <td data-bbox="1765 550 1917 593">2,7</td> <td data-bbox="1917 550 2058 593">NS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1034 593 1444 636">TLR</td> <td data-bbox="1444 593 1563 636">43</td> <td data-bbox="1563 593 1664 636">10,6</td> <td data-bbox="1664 593 1765 636">31</td> <td data-bbox="1765 593 1917 636">7,6</td> <td data-bbox="1917 593 2058 636">NS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1034 636 1444 655">Trombosis del estent</td> <td data-bbox="1444 636 1563 655">5</td> <td data-bbox="1563 636 1664 655">1,2</td> <td data-bbox="1664 636 1765 655">8</td> <td data-bbox="1765 636 1917 655">2,0</td> <td data-bbox="1917 636 2058 655">NS</td> </tr> </tbody> </table>					Variable	EPCC (n =405)	EPCC (%)	BMS (n=405)	BMS (%)	P	Muerte cardíaca, IAM o TLR	55	13,6	45	11,1	NS	Muerte cardíaca	10	2,5	7	1,7	NS	Infarto de miocardio	11	2,7	11	2,7	NS	TLR	43	10,6	31	7,6	NS	Trombosis del estent	5	1,2	8	2,0	NS
Variable	EPCC (n =405)	EPCC (%)	BMS (n=405)	BMS (%)	P																																					
Muerte cardíaca, IAM o TLR	55	13,6	45	11,1	NS																																					
Muerte cardíaca	10	2,5	7	1,7	NS																																					
Infarto de miocardio	11	2,7	11	2,7	NS																																					
TLR	43	10,6	31	7,6	NS																																					
Trombosis del estent	5	1,2	8	2,0	NS																																					

## Chong, 2010

Características estudio	Características población	Resultados																																																								
<p><b>Diseño:</b> series de casos comparadas</p> <p><b>N pacientes:</b> 366</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> paciente con IAM</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> No especifica si los hay o no.</p> <p><b>Intervención:</b> <i>Genous</i><sup>®</sup></p> <p>n pacientes: 95</p> <p><b>Comparadores:</b></p> <p><b>Cura</b><sup>®</sup> (CURA)</p> <p>n pacientes: 53</p> <p><b>Liberté</b><sup>®</sup> (BMS)</p> <p>n pacientes: 218</p> <p><b>Seguimiento:</b></p> <p>2 años</p> <p><b>Objetivo:</b> investigar la eficacia y seguridad de los estent EPCC en el IAM, comparándolos con DES y BMS.</p>	<p><b>Sexo</b> (% hombres): 86,3% EPCC, 88,7% CURA y 85,3% BMS</p> <p><b>Edad</b> (años)(media±DE): 53,7±11.3 EPCC, 55,7±10.2 CURA y 56,8 ±11 BMS</p> <p><b>Factores riesgo (% pacientes):</b></p> <p>- <b>Hipertensión:</b> 53,7% EPCC, 49,1% CURA y 46,8% BMS (NS)</p> <p>- <b>Diabetes:</b> 33,7% EPCC, 28,3% CURA, 35,3% BMS. (NS)</p> <p>- <b>Fumadores:</b> 58,9% EPCC, 57,7% CURA, 59,6% CURA.</p> <p>- <b>Hiperlipidemia:</b> 53,7% EPCC, 49,1% CURA, 46,8% BMS. (NS)</p> <p>- <b>Historia de enfermedad coronaria:</b> 17,9% EPCC, 5,7% CURA, 29,4% BMS. (p=0.005)</p> <p>- <b>Historia de PCI previo:</b> 7,4% EPCC, 4,5% CURA, 6,4% BMS. (NS)</p> <p><b>Tipo de lesión:</b></p> <p>- <b>Clasificación B2 y C:</b> 82,1% EPCC, 92,3% CURA, 92,6% BMS (p= 0,015)</p> <p>- <b>Lesiones bifurcadas:</b> 23,4% EPCC, 21,2% CURA, 29,1 EPCC (NS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>EPCC (n=95)</th> <th>EPCC (%)</th> <th>CURA (n=58)</th> <th>CURA (%)</th> <th>BMS (n=218)</th> <th>BMS (%)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE (mortalidad, IAM, TVR)</td> <td>13</td> <td>13,7</td> <td>8</td> <td>15,1</td> <td>43</td> <td>19,75</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Muerte por cualquier causa</td> <td>9</td> <td>9,5</td> <td>2</td> <td>3,8</td> <td>27</td> <td>12,4</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Muertes cardíacas</td> <td>9</td> <td>9,5</td> <td>2</td> <td>3,8</td> <td>18</td> <td>8,3</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>IAM</td> <td>7</td> <td>7,4</td> <td>4</td> <td>7,5</td> <td>24</td> <td>11,0</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>4</td> <td>4,2</td> <td>5</td> <td>9,4</td> <td>13</td> <td>6,0</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Trombosis estent</td> <td>3</td> <td>3,2</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>7</td> <td>3,2</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>	Variables	EPCC (n=95)	EPCC (%)	CURA (n=58)	CURA (%)	BMS (n=218)	BMS (%)	P	MACE (mortalidad, IAM, TVR)	13	13,7	8	15,1	43	19,75	NS	Muerte por cualquier causa	9	9,5	2	3,8	27	12,4	NS	Muertes cardíacas	9	9,5	2	3,8	18	8,3	NS	IAM	7	7,4	4	7,5	24	11,0	NS	TVR	4	4,2	5	9,4	13	6,0	NS	Trombosis estent	3	3,2	0	-	7	3,2	NS
Variables	EPCC (n=95)	EPCC (%)	CURA (n=58)	CURA (%)	BMS (n=218)	BMS (%)	P																																																			
MACE (mortalidad, IAM, TVR)	13	13,7	8	15,1	43	19,75	NS																																																			
Muerte por cualquier causa	9	9,5	2	3,8	27	12,4	NS																																																			
Muertes cardíacas	9	9,5	2	3,8	18	8,3	NS																																																			
IAM	7	7,4	4	7,5	24	11,0	NS																																																			
TVR	4	4,2	5	9,4	13	6,0	NS																																																			
Trombosis estent	3	3,2	0	-	7	3,2	NS																																																			

Haude, 2013 (REMEDEE trial)

Características estudio	Características población	Resultados																																																																																																																												
<p><b>Diseño:</b> ECA simple ciego</p> <p><b>Intervención:</b> Estent Combo®: 124 pacientes</p> <p><b>Comparador:</b> estent liberador de paclitaxel (Taxus Liberté): 54 pacientes</p> <p><b>Seguimiento:</b> a los 30 días, 9 meses y un año.</p> <p><b>Pérdidas:</b> a los 9 meses, Combo® 12% (n=15); Taxus® 12% (n=7).</p> <p>Conflictos de interés: la empresa fabricante (OrbusNeich) patrocinó el estudio, apoyó financieramente a varios autores y proporcionó los estents.</p>	<p>Características pacientes: no hubo diferencias en los datos demográficos o clínicos, ni en las características basales del tipo de lesión.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 18 y ≤ 80 años con isquemia miocárdica debida a estenosis ≥ 50% de lesión única de novo con longitud ≤ 20 mm en arteria nativa.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5" data-bbox="1025 451 2013 480">CLINICOS (12 meses)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1025 480 1261 525">VARIABLE</th> <th data-bbox="1261 480 1442 525">Combo n (%)</th> <th data-bbox="1442 480 1624 525">Taxus n (%)</th> <th data-bbox="1624 480 1845 525">Cociente de riesgo (IC95%)</th> <th data-bbox="1845 480 2013 525">p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1025 525 1261 553">Muerte total</td> <td data-bbox="1261 525 1442 553">2 (1,6)</td> <td data-bbox="1442 525 1624 553">0 (0,0)</td> <td data-bbox="1624 525 1845 553">NA</td> <td data-bbox="1845 525 2013 553">0,33</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 553 1261 582">Muerte cardíaca</td> <td data-bbox="1261 553 1442 582">1 (0,8)</td> <td data-bbox="1442 553 1624 582">0 (0,0)</td> <td data-bbox="1624 553 1845 582">NA</td> <td data-bbox="1845 553 2013 582">0,49</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 582 1261 611">IAM</td> <td data-bbox="1261 582 1442 611">3 (2,4)</td> <td data-bbox="1442 582 1624 611">1 (1,7)</td> <td data-bbox="1624 582 1845 611">1,44 (0,15-13,83)</td> <td data-bbox="1845 582 2013 611">0,75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 611 1261 639">Onda Q</td> <td data-bbox="1261 611 1442 639">0 (0,0)</td> <td data-bbox="1442 611 1624 639">0 (0,0)</td> <td data-bbox="1624 611 1845 639">NA</td> <td data-bbox="1845 611 2013 639">NA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 639 1261 668">No onda Q</td> <td data-bbox="1261 639 1442 668">3 (2,4)</td> <td data-bbox="1442 639 1624 668">1 (1,7)</td> <td data-bbox="1624 639 1845 668">1,44 (0,15-13,83)</td> <td data-bbox="1845 639 2013 668">0,75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 668 1261 697">MACE*</td> <td data-bbox="1261 668 1442 697">11 (8,9)</td> <td data-bbox="1442 668 1624 697">6 (10,2)</td> <td data-bbox="1624 668 1845 697">0,88 (0,32-2,37)</td> <td data-bbox="1845 668 2013 697">0,80</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 697 1261 726">Trombosis del estent</td> <td data-bbox="1261 697 1442 726">0 (0,0)</td> <td data-bbox="1442 697 1624 726">0 (0,0)</td> <td data-bbox="1624 697 1845 726">NA</td> <td data-bbox="1845 697 2013 726">NA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 726 1261 754">TLR</td> <td data-bbox="1261 726 1442 754">6 (4,9)</td> <td data-bbox="1442 726 1624 754">5 (8,5)</td> <td data-bbox="1624 726 1845 754">0,57 (0,17-1,88)</td> <td data-bbox="1845 726 2013 754">0,35</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 754 1261 783">TVR</td> <td data-bbox="1261 754 1442 783">8 (6,5)</td> <td data-bbox="1442 754 1624 783">6 (10,2)</td> <td data-bbox="1624 754 1845 783">0,64 (0,22-1,85)</td> <td data-bbox="1845 754 2013 783">0,41</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 783 1261 812">Fallo del vaso diana*</td> <td data-bbox="1261 783 1442 812">13 (10,5)</td> <td data-bbox="1442 783 1624 812">7 (11,9)</td> <td data-bbox="1624 783 1845 812">0,90 (0,36-2,24)</td> <td data-bbox="1845 783 2013 812">0,81</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 812 1261 841">Fallo de lesión diana*</td> <td data-bbox="1261 812 1442 841">11 (8,9)</td> <td data-bbox="1442 812 1624 841">6 (10,2)</td> <td data-bbox="1624 812 1845 841">0,88 (0,32-2,37)</td> <td data-bbox="1845 812 2013 841">0,80</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5" data-bbox="1025 874 2029 903">ANGIOGRÁFICAS (9 meses)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1025 903 1382 948">VARIABLE</th> <th data-bbox="1382 903 1509 948"></th> <th data-bbox="1509 903 1677 948">Combo n (%)</th> <th data-bbox="1677 903 1912 948">Taxus n (%)</th> <th data-bbox="1912 903 2029 948">Diferencia (IC95%)</th> <th data-bbox="2029 903 2051 948">P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1025 948 1229 1031" rowspan="2">Re-estenosis binaria</td> <td data-bbox="1229 948 1382 976">En estent</td> <td data-bbox="1382 948 1509 976">6 (5,5)</td> <td data-bbox="1509 948 1677 976">5 (9,6)</td> <td data-bbox="1677 948 1912 976">-4,1 (-14,7 a 6,5)</td> <td data-bbox="1912 948 2029 976">0,34</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1229 976 1382 1031">En segmento</td> <td data-bbox="1382 976 1509 1031">9 (8,3)</td> <td data-bbox="1509 976 1677 1031">7 (13,5)</td> <td data-bbox="1677 976 1912 1031">-5,2 (-17,3 a 6,9)</td> <td data-bbox="1912 976 2029 1031">0,30</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 1031 1229 1114" rowspan="2">Ø mínimo de luz post</td> <td data-bbox="1229 1031 1382 1059">En estent</td> <td data-bbox="1382 1031 1509 1059">2,7±0,4</td> <td data-bbox="1509 1031 1677 1059">2,8±0,31</td> <td data-bbox="1677 1031 1912 1059">-0,06 (-0,18 a 0,05)</td> <td data-bbox="1912 1031 2029 1059">0,24</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1229 1059 1382 1114">En segmento</td> <td data-bbox="1382 1059 1509 1114">2,4±0,4</td> <td data-bbox="1509 1059 1677 1114">2,4±0,36</td> <td data-bbox="1677 1059 1912 1114">-0,05(-0,17 a 0,08)</td> <td data-bbox="1912 1059 2029 1114">0,46</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 1114 1229 1197" rowspan="2">Pérdida luminal mínima</td> <td data-bbox="1229 1114 1382 1142">En estent</td> <td data-bbox="1382 1114 1509 1142">2,3±0,6</td> <td data-bbox="1509 1114 1677 1142">2,3±0,6</td> <td data-bbox="1677 1114 1912 1142">0,02 (-0,17 a 0,21)</td> <td data-bbox="1912 1114 2029 1142">0,86</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1229 1142 1382 1197">En segmento</td> <td data-bbox="1382 1142 1509 1197">2,1±0,6</td> <td data-bbox="1509 1142 1677 1197">2,0±0,6</td> <td data-bbox="1677 1142 1912 1197">0,12 (-0,06 a 0,31)</td> <td data-bbox="1912 1142 2029 1197">0,19</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 1197 1229 1279" rowspan="2">Pérdida luminal tardía</td> <td data-bbox="1229 1197 1382 1225">En estent</td> <td data-bbox="1382 1197 1509 1225">0,39±0,45</td> <td data-bbox="1509 1197 1677 1225">0,44±0,56</td> <td data-bbox="1677 1197 1912 1225">-0,5 (-0,21 a 0,11)</td> <td data-bbox="1912 1197 2029 1225">0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1229 1225 1382 1279">En segmento</td> <td data-bbox="1382 1225 1509 1279">0,27±0,46</td> <td data-bbox="1509 1225 1677 1279">0,41±0,54</td> <td data-bbox="1677 1225 1912 1279">-0,14 (-0,30 a 0,02)</td> <td data-bbox="1912 1225 2029 1279">0,08</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1043 1295 1449 1321">*definido por protocolo. NA: no aplicable.</p>					CLINICOS (12 meses)					VARIABLE	Combo n (%)	Taxus n (%)	Cociente de riesgo (IC95%)	p	Muerte total	2 (1,6)	0 (0,0)	NA	0,33	Muerte cardíaca	1 (0,8)	0 (0,0)	NA	0,49	IAM	3 (2,4)	1 (1,7)	1,44 (0,15-13,83)	0,75	Onda Q	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	No onda Q	3 (2,4)	1 (1,7)	1,44 (0,15-13,83)	0,75	MACE*	11 (8,9)	6 (10,2)	0,88 (0,32-2,37)	0,80	Trombosis del estent	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	TLR	6 (4,9)	5 (8,5)	0,57 (0,17-1,88)	0,35	TVR	8 (6,5)	6 (10,2)	0,64 (0,22-1,85)	0,41	Fallo del vaso diana*	13 (10,5)	7 (11,9)	0,90 (0,36-2,24)	0,81	Fallo de lesión diana*	11 (8,9)	6 (10,2)	0,88 (0,32-2,37)	0,80	ANGIOGRÁFICAS (9 meses)					VARIABLE		Combo n (%)	Taxus n (%)	Diferencia (IC95%)	P	Re-estenosis binaria	En estent	6 (5,5)	5 (9,6)	-4,1 (-14,7 a 6,5)	0,34	En segmento	9 (8,3)	7 (13,5)	-5,2 (-17,3 a 6,9)	0,30	Ø mínimo de luz post	En estent	2,7±0,4	2,8±0,31	-0,06 (-0,18 a 0,05)	0,24	En segmento	2,4±0,4	2,4±0,36	-0,05(-0,17 a 0,08)	0,46	Pérdida luminal mínima	En estent	2,3±0,6	2,3±0,6	0,02 (-0,17 a 0,21)	0,86	En segmento	2,1±0,6	2,0±0,6	0,12 (-0,06 a 0,31)	0,19	Pérdida luminal tardía	En estent	0,39±0,45	0,44±0,56	-0,5 (-0,21 a 0,11)	0,001	En segmento	0,27±0,46	0,41±0,54	-0,14 (-0,30 a 0,02)	0,08
CLINICOS (12 meses)																																																																																																																														
VARIABLE	Combo n (%)	Taxus n (%)	Cociente de riesgo (IC95%)	p																																																																																																																										
Muerte total	2 (1,6)	0 (0,0)	NA	0,33																																																																																																																										
Muerte cardíaca	1 (0,8)	0 (0,0)	NA	0,49																																																																																																																										
IAM	3 (2,4)	1 (1,7)	1,44 (0,15-13,83)	0,75																																																																																																																										
Onda Q	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA																																																																																																																										
No onda Q	3 (2,4)	1 (1,7)	1,44 (0,15-13,83)	0,75																																																																																																																										
MACE*	11 (8,9)	6 (10,2)	0,88 (0,32-2,37)	0,80																																																																																																																										
Trombosis del estent	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA																																																																																																																										
TLR	6 (4,9)	5 (8,5)	0,57 (0,17-1,88)	0,35																																																																																																																										
TVR	8 (6,5)	6 (10,2)	0,64 (0,22-1,85)	0,41																																																																																																																										
Fallo del vaso diana*	13 (10,5)	7 (11,9)	0,90 (0,36-2,24)	0,81																																																																																																																										
Fallo de lesión diana*	11 (8,9)	6 (10,2)	0,88 (0,32-2,37)	0,80																																																																																																																										
ANGIOGRÁFICAS (9 meses)																																																																																																																														
VARIABLE		Combo n (%)	Taxus n (%)	Diferencia (IC95%)	P																																																																																																																									
Re-estenosis binaria	En estent	6 (5,5)	5 (9,6)	-4,1 (-14,7 a 6,5)	0,34																																																																																																																									
	En segmento	9 (8,3)	7 (13,5)	-5,2 (-17,3 a 6,9)	0,30																																																																																																																									
Ø mínimo de luz post	En estent	2,7±0,4	2,8±0,31	-0,06 (-0,18 a 0,05)	0,24																																																																																																																									
	En segmento	2,4±0,4	2,4±0,36	-0,05(-0,17 a 0,08)	0,46																																																																																																																									
Pérdida luminal mínima	En estent	2,3±0,6	2,3±0,6	0,02 (-0,17 a 0,21)	0,86																																																																																																																									
	En segmento	2,1±0,6	2,0±0,6	0,12 (-0,06 a 0,31)	0,19																																																																																																																									
Pérdida luminal tardía	En estent	0,39±0,45	0,44±0,56	-0,5 (-0,21 a 0,11)	0,001																																																																																																																									
	En segmento	0,27±0,46	0,41±0,54	-0,14 (-0,30 a 0,02)	0,08																																																																																																																									



**Anexo 5. Estudios excluidos**

Referencia bibliográfica	Razón de exclusión
Beijk, 2010a (Trias pilot) (30)	Muestra los resultados del Trias Pilot Study al año. Se ha excluido porque en la revisión se ha incluido el estudio con los datos publicados a los 2 años.
Wojakowski et al. (29)	Imposibilidad de disponer del artículo a texto completo.



## Anexo 6. Estudios en marcha

### Estudios que evalúan Genous®

<b>Título</b>	Prevention of Restenosis After Genous Stent Implantation Using a Paclitaxel Eluting Balloon in Coronary Arteries - a Randomized Clinical Trial.
<b>Registro y fecha</b>	NCT00732953, Agosto de 2008
<b>Estado actual</b>	Completado
<b>Condición</b>	Enfermedad de arteria coronaria
<b>Tipo de estudio</b>	ECA simple ciego (asignación paralela).
<b>Tamaño muestral</b>	120
<b>Intervención/ comparadores</b>	Genous® implantado con balón liberador de paclitaxel/ Genous®
<b>Medidas de re- sultado</b>	Primarias: - Pérdida de luz a los 6 meses. Secundarias: - Diámetro de la estenosis, tasa de reestenosis e índice de pérdida de luz a los 6 meses. - TLR, TVR, MACE y trombosis del estent en diferentes momento hasta los 60 meses.
<b>Fin recogida de datos</b>	Enero de 2010 (variable primaria). Resto de variables en junio del 2014
<b>Criterios de se- lección</b>	Criterios de inclusión: - Pacientes mayores de 18 años, con lesión nativa de la arteria coronaria, es- tenosis de novo, indicación de revascularización y y rango de diámetro de referencia de 2.5 a 4.0 mm. Criterios de exclusión: - Lesión en injerto de vena safena. - Oclusión total crónica. - Lesión de bifurcación que requiere la colocación de estent en la rama prin- cipal y lateral,. - Estenosis principal izquierda, reestenosis, reestenosis intra- estent. - Contraindicación de terapia antiplaquetaria en los siguientes 6 meses. - Aneurisma coronario en vaso diana.
<b>Tiempo de segui- miento</b>	60 meses
<b>Lugar de realiza- ción</b>	Alemania
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00732953?term=genous+and+stent&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00732953? term=genous+and+stent&amp;rank=2</a>
<b>Esponsor</b>	University of Ulm (Colaboradores B. Braun Melsungen AG, OrbusNeich)

<b>Título</b>	Early Re-Endothelialization Might Not be the Unique Solution to Prevent Restenosis. The EREMUS Study
<b>Registro y fecha</b>	NCT00870038, Marzo de 2009
<b>Estado actual</b>	Desconocido (información no verificada recientemente)
<b>Condición</b>	Angioplastia percutánea transluminal percutánea, intervención percutánea coronaria.
<b>Tipo de estudio</b>	ECA doble ciego (asignación paralela).
<b>Tamaño muestral</b>	75
<b>Intervención/ comparadores</b>	Genous® + Balón liberador de paclitaxel (Elutax) / Genous® + Balón sin recubrimiento / DES (Taxus)
<b>Medidas de resultado</b>	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pérdida de luz a los 6 meses, seguimiento por angiografía.</li> <li>- Porcentaje de cubrimiento de la punta del estent port OCT, durante 6 meses.</li> </ul> <p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reestenosis por angiografía a los 6 meses.</li> <li>- Efectos clínicos adversos a los 6 meses (muerte, infarto de miocardio, TLR, hemorragias...)</li> </ul>
<b>Fin recogida de datos</b>	Agosto de 2011 (Variable primaria). Resto de variables en enero del 2012
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes entre 18 y 85 años, con angina estable o inestable tratable con PCI, de al menos un vaso coronario.</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IAM reciente (menos de 72 horas), aclaramiento de creatinina menor a 40 ml/min.</li> <li>- Alergia o hipersensibilidad al menos a dos de los siguientes: aspirina, clopidogrel, heparina, bivalirudin, paclitaxel, contraste.</li> <li>- Esperanza de vida menor al año.</li> </ul>
<b>Tiempo de seguimiento</b>	6 meses
<b>Lugar de realización</b>	Italia
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870038?term=genous+and+stent&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870038?term=genous+and+stent&amp;rank=3</a>
<b>Esponsor</b>	Ospedale della Misericordia

<b>Título</b>	Evaluation of Effectiveness and Safety of the First, Second, and New Drug-Eluting Stents in Routine Clinical Practice
<b>Registro y fecha</b>	NCT01186133, Agosto de 2010
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Condición</b>	Enfermedad de arteria coronaria
<b>Tipo de estudio</b>	Cohorte prospectiva, observacional
<b>Tamaño muestral</b>	18 600
<b>Intervención/comparadores</b>	Genous® / Cypher® / Xience® / Nobori® / Promous Element® / Biomatrix® / Iris-Prime® / Iris- Resolute® / Iris- Citolax®
<b>Medidas de resultado</b>	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variable compuesta por muerte, infarto miocardio no fatal, TVR. A los 12 meses.</li> </ul> <p>Secundarias (a los 12 meses excepto procedimiento exitoso):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Muerte por todas las causas y cardíaca.</li> <li>- Infarto de miocardio.</li> <li>- Trombosis del estent.</li> <li>- TLR y TVR.</li> <li>- Éxito del procedimiento</li> </ul>
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre de 2015 (para variables primarias). Restantes variables en diciembre del 2018
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad coronaria susceptible de intervención coronaria percutánea.</li> <li>- Sin limitaciones por clínica o características de la lesión</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente con varios DES.</li> <li>- Esperanza de vida menor al año.</li> <li>- Shock cardiogénico.</li> </ul>
<b>Tiempo de seguimiento</b>	12 meses
<b>Lugar de realización</b>	República de Corea
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186133?term=genous+and+stent&amp;rank=7">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186133?term=genous+and+stent&amp;rank=7</a>
<b>Esponsor</b>	Seung-Jung Park

<b>Título</b>	Evaluation of Effectiveness and Safety of the GENOUS STENT in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
<b>Registro y fecha</b>	NCT01348373, Mayo del 2011
<b>Estado actual</b>	Estudio en marcha, pero no reclutando pacientes.
<b>Condición</b>	Enfermedad de arteria coronaria
<b>Tipo de estudio</b>	Cohortes prospectiva, observacional
<b>Tamaño muestral</b>	464
<b>Intervención/comparadores</b>	Genous® / sin comparador
<b>Medidas de resultado</b>	<p>Primarias (a los 12 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variable compuesta por muerte, infarto de miocardio no fatal, TVR.</li> </ul> <p>Secundarias (en distintos momentos hasta los 5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Muerte (por cualquier causa y cardíaca), Infarto de miocardio, variable compuesta de muerte e infarto de miocardio, variable compuesta de muerte cardíaca e infarto de miocardio, TVR, TLR, trombosis del estent, éxito del procedimiento.</li> </ul>
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre del 2014 (para la variable primaria y restantes)
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con elevación del segmento ST que requieran PCI primaria.</li> <li>- El paciente y el médico están de acuerdo con el protocolo del estudio.</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con DES, esperanza de vida menor al año, pacientes con shock cardiogénico.</li> </ul>
<b>Tiempo de seguimiento</b>	5 años
<b>Lugar de realización</b>	República de Corea
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01348373?term=genous+and+stent&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01348373?term=genous+and+stent&amp;rank=4</a>
<b>Esponsor</b>	Seung-Jung Park

<b>Título</b>	Comparison of Efficiency of High Dose Atorvastatin and Endothelial Progenitor-Capture Stents and Bare Metal Stents in Reduction of Neointimal Formation in Patients With Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes
<b>Registro y fecha</b>	NCT00494247, Junio de 2007
<b>Estado actual</b>	Completado
<b>Condición</b>	Síndrome coronario agudo, enfermedad coronaria cardíaca.
<b>Tipo de estudio</b>	ECA simple ciego (asignación paralela).
<b>Tamaño muestral</b>	60
<b>Intervención/ comparadores</b>	Genous® / BMS
<b>Medidas de resultado</b>	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MACE (variable compuesta por muerte cardíaca, infarto de miocardio, fallo cardíaco, TVR y TLR). A los 30 días, 3 - 6 - 9 y 12 meses.</li> <li>- Volumen de la neointima medida por IVUS. A los 6 meses.</li> <li>- Pérdida de la luz y reestenosis binaria medida por QCA (arteriografía coronaria cuantitativa). A los 6 meses.</li> </ul> <p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombosis del estent, por angiografía y clínica. A los 6 meses.</li> <li>- Estado clínico por prueba de esfuerzo. A los 30 días, 6 y 12 meses.</li> <li>- Número, función y actividad transcripcional de los EPCs. A las 24 horas, 7 días, 1 y 6 meses.</li> <li>- Pérdida de luz, área de la membrana externa elástica, por QCA e IVUS. A los 6 meses.</li> <li>- Reactividad del vaso diana a la adenosina y nitroglicerina, por QCA y doppler. A los 6 meses.</li> <li>- Completa extensión del estent por IVUS. A los 6 meses.</li> <li>- Niveles en plasma de citoquinas inflamatorias/hematopoyéticas. A las 24 horas, 7 días, 1 y 6 meses.</li> </ul>
<b>Fin recogida de datos</b>	Junio del 2009 (para las variables primarias). Resto de variables en agosto del 2009.
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes entre 18-80 años, síndrome coronario agudo sin elevación del ST, angina inestable.</li> <li>- Lesión de novo mayor del 70% en arteria coronaria nativa, diámetro del vaso diana entre 2.4 y 4.0mm, lesión de <math>\leq 30</math>mm de longitud.</li> <li>- Lesión en el que sea suficiente un estent.</li> <li>- Consentimiento informado.</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edema pulmonar y shock cardiogénico, fracción de eyección ventricular izquierda menor al 30%.</li> <li>- Diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, cáncer.</li> <li>- Sangrado activo, trombocitopenia, diátesis hemorrágica.</li> <li>- Alergia a aspirina, tienopiridinas, heparina.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de otras estenosis coronarias significativas que requieran revascularización, enfermedad de tres vasos.</li> <li>- Previa PCI en vaso diana, previa CABG.</li> <li>- Determinadas características de la lesión (ver protocolo).</li> <li>- Intolerancia a las estatinas.</li> <li>- Embarazo o uso de métodos anticonceptivos inadecuados.</li> </ul>
<b>Tiempo de seguimiento</b>	12 meses
<b>Lugar de realización</b>	Polonia
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00494247?term=genous+and+stent&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00494247?term=genous+and+stent&amp;rank=5</a>
<b>Esponsor</b>	Silesian School of Medicine



<b>Título</b>	Endothelial progenitor Cell Capture stent With 1-month Dual Antiplatelet Therapy Versus everolimus-eluting Stent With standard 12-month Dual antiplatelet Therapy in Elderly ( $\geq 70$ Year) With Stable coronary Artery Disease - INNOVATION Trial
<b>Registro y fecha</b>	NCT01394848, Julio 2011
<b>Estado actual</b>	Terminado (estudios previos con EPCC plantearon cuestiones sobre la alta incidencia de reestenosis).
<b>Condición</b>	Angina estable
<b>Tipo de estudio</b>	ECA abierto (asignación factorial)
<b>Tamaño muestral</b>	1
<b>Intervención/comparadores</b>	Genous <sup>®</sup> / estent liberador de everolimus (atorvastatina en diferentes dosis)
<b>Medidas de resultado</b>	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MACE a los 12 meses.</li> <li>- Secundarias (medidas a los 12 o 13 meses):</li> <li>- Cada componente de MACE valorada individualmente.</li> <li>- Pérdida de luz y estenosis del estent</li> <li>- Incidencia de rechazo o retraso de la terapia antiplaquetaria debido a operaciones o procedimientos invasivos.</li> <li>- Reducción del costo por reducción de terapia antiplaquetaria</li> <li>- Infarto periprocedimiento, hemorragias.</li> </ul>
<b>Fin recogida de datos</b>	Enero de 2013 (variable primaria y restantes)
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes <math>\geq 70</math> años con enfermedad de arteria coronaria.</li> <li>- Consentimiento informado firmado.</li> <li>- Estenosis significativa (50%)</li> <li>- Diámetro del vaso de 2.5 a 4.0</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con contraindicación a los tratamientos que van a recibir.</li> <li>- Uso de everolimus sistémico intravenoso dentro de los 12 meses.</li> <li>- Pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante o antiplaquetaria.</li> <li>- Historia de sangrados, coagulopatías conocidas o rechazo a recibir transfusiones.</li> <li>- Disfunción epática severa, disfunción renal significativa,.</li> <li>- Cirugía mayor dentro de los 2 meses.</li> <li>- Disfunción sistólica, shock cardiogénico .</li> <li>- Pacientes que participan en otros estudios de investigación, o que no puedan completar el periodo de seguimiento.</li> <li>- Procedimiento quirúrgico prevista que necesite interrumpir DAPT en los primeros 12 meses.</li> </ul>

<b>Tiempo de seguimiento</b>	13 meses
<b>Lugar de realización</b>	República de Corea
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394848?term=genous+and+stent&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394848? term=genous+and+stent&amp;rank=6</a>
<b>Esponsor</b>	Yonsei University (Colaborador OrbusNeich)

<b>Título</b>	Evaluation of Endothelial ProGenitor Cell Capture Sirolimus-Eluting Stent by Optical Coherence Tomography: the COMBO Stent Angiographic Extension Study (EGO-COMBO Angiographic Extension Study)
<b>Registro y fecha</b>	NCT01756807, Diciembre del 2012
<b>Estado actual</b>	Completado
<b>Condición</b>	Enfermedad coronaria
<b>Tipo de estudio</b>	Ensayo no aleatorizado intervención
<b>Tamaño muestral</b>	41
<b>Intervención/ comparadores</b>	Genous® / Sin comparador
<b>Medidas de resultado</b>	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hallazgos por OCT con respecto al grado de endotelización y a la pérdida de luz. A los 2 años.</li> <li>- Reestenosis y pérdida de luz por QCA. A los 2 años.</li> </ul> <p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cualquier evento adverso cardíaco en los 2 años.</li> </ul>
<b>Fin recogida de datos</b>	Junio del 2013 (variables primarias y restantes).
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes entre 18 y 85 años, que aceptan el seguimiento angiográfico.</li> <li>- Pacientes reclutados previamente en el estudio EGO-COMBO.</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes quienes rechazan angiografía o angioplastia.</li> </ul>
<b>Tiempo de seguimiento</b>	2 años
<b>Lugar de realización</b>	China
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756807?term=genous+and+stent&amp;rank=8">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756807?term=genous+and+stent&amp;rank=8</a>
<b>Esponsor</b>	Prof. Stephen Lee (The University of Hong Kong)

**Estudios que evalúan Combo®.**

<b>Título</b>	Multinational Abluminal Sirolimus Coated BiO-Engineered StenT - The MASCOT Post Marketing Registry
<b>Registro y fecha</b>	NCT02183454, Junio del 2014
<b>Estado actual</b>	Activo, reclutando pacientes
<b>Condición</b>	Coronary Artery Disease Atherosclerosis
<b>Tipo de estudio</b>	Observacional prospectivo, registro
<b>Tamaño muestral</b>	2500
<b>Intervención/ comparadores</b>	OrbusNeich COMBO® estent / sin comparador
<b>Medidas de resultado</b>	Primarias: - TLF (muerte cardíaca, IAM, TLR) a los 12 meses Secundarias (en varios momentos): - TLF, MACE (cualquier causa de muerte, cualquier IAM, TLR, TVR, no - TVR), componentes de MACE, trombosis del estent, hemorragia, enfermedad cerebrovascular. - Éxito del procedimiento, éxito del dispositivo.
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre de 2015 (para las variables primarias). Diciembre del 2016
<b>Criterios de selección</b>	Criterios de inclusión: - Pacientes mayores de 18 años sometidos a PCI con la colocación de al menos un estent.  Criterios de exclusión: - Pacientes sometidos a PCI para el tratamiento de la trombosis del estent. - Alta probabilidad de no adhesión a los requisitos de seguimiento (sociales, psicológicos o médicos). - Participación en otro estudio de fármacos o dispositivos, con una rutina de seguimientos angiográficos. - Esperanza de vida menor a 12 meses. - Negación a la participación
<b>Tiempo de seguimiento</b>	30 días, 6 meses y 12 meses
<b>Lugar de realización</b>	Europa y Asia (50 centros)
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02183454">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02183454</a>
<b>Esponsor</b>	OrbusNeich

<b>Título</b>	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
<b>Registro y fecha</b>	NCT02073565, 13 de febrero del 2014
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Condición</b>	Arteriosclerosis coronaria Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
<b>Tipo de estudio</b>	ECA simple ciego
<b>Tamaño muestral</b>	572
<b>Intervención/ comparadores</b>	OrbusNeich Combo stent™ / Estent liberador de everolimus
<b>Medidas de resultado</b>	Primarias: - TVF (muerte cardíaca, IAM del vaso Diana, TVR) Secundarias: - OCT Otras: - TLR, FFR, HAMA Las medidas no serán evaluadas en todos los sujetos.
<b>Fin recogida de datos</b>	Octubre de 2016 (para variable primaria). Abril del 2020
<b>Criterios de selección</b>	Criterios de inclusión: - Aceptación de participación, >= 20 años. - Evidencia clínica o funcional de isquemia miocárdica. - Lesión diana localizada en arteria coronaria nativa con visualización de un diámetro estimado de 2.5 a 3.5mm, pueden ser tratadas hasta 3 lesiones de novo (máximo de 2 en vaso epicárdico, máximo de 2 en vaso diana) - Lesión diana tratada con un único estent (28mm o menos) - La lesión diana debe estar en arteria principal o una rama, con una estenosis estimada de 50% o más y menos del 100%, con flujo TMMI de 1 o más - Puede haber intervenciones percutáneas anteriores si han pasado 9 meses y en ausencia de isquemia documentada. Criterios de exclusión: - Pueden consultarse en el protocolo del estudio.
<b>Tiempo de seguimiento</b>	30 días, 6 meses; 1, 2, 3, 4 y 5 años. A los 12 meses: cateterismo cardíaco y angiografía.
<b>Lugar de realización</b>	Japón y EEUU (sobre 50 centros)
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02073565">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02073565</a>
<b>Esponsor</b>	OrbusNeich

<b>Título</b>	Evaluation of Endothelial ProGenitor Cell Capture Sirolimus-Eluting Stent by Optical Coherence Tomography: the COMBO Stent Angiographic Extension Study (EGO-COMBO Angiographic Extension Study) EGO-COMBO Angiographic Extension Study
<b>Registro y fecha</b>	NCT01756807, diciembre del 2012
<b>Estado actual</b>	Estudio completado
<b>Condición</b>	Enfermedad coronaria
<b>Tipo de estudio</b>	Ensayo clínico abierto
<b>Tamaño muestral</b>	41
<b>Intervención/ comparadores</b>	COMBO® Stent / sin comparador
<b>Medidas de resultado</b>	Primarias: OCT y QCA a los 2 años Secundarias Cualquier efecto cardíaco adverso a los 2 años.
<b>Fin recogida de datos</b>	Junio del 2013 (para variables primarias y restantes)
<b>Criterios de selección</b>	Criterios de inclusión: - Pacientes entre 18 y 85 años. - Aceptación de hacer seguimiento con angiografía coronaria - Pacientes que son previamente reclutados en el estudio Eco- Combo. Criterios de exclusión. - Rechazo de realizar la angiografía o angioplastia coronaria.
<b>Tiempo de seguimiento</b>	2 años
<b>Lugar de realización</b>	China
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01756807">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01756807</a>
<b>Esponsor</b>	Stephen Lee (The University of Hong Kong)

<b>Título</b>	Evaluation of Neointimal Healing of Endothelial Progenitor Cell Capturing Sirolimus-Eluting (COMBO) Stent by Optical Coherence Tomography: the EGO-COMBO Pilot Study
<b>Registro y fecha</b>	NCT01274234, diciembre del 2010
<b>Estado actual</b>	Estudio completado
<b>Condición</b>	Reestenosis coronaria y trombosis coronaria
<b>Tipo de estudio</b>	Ensayo clínico no aleatorizado, simple ciego
<b>Tamaño muestral</b>	61
<b>Intervención/ comparadores</b>	COMBO® Stent / sin comparador
<b>Medidas de resultado</b>	Primarias: Cobertura intimal del estent por OCT: 2, 3, 4 y 5 meses. Secundarias (a los 9 meses): Cobertura por OCT, MACE (muerte por cualquier causa, incluyendo muerte cardíaca, cualquier IAM), TLR, trombosis del estent, enfermedad cerebrovascular, complicaciones hemorrágicas.
<b>Fin recogida de datos</b>	Junio del 2012 (para variables primarias)
<b>Criterios de selección</b>	Criterios de inclusión Pacientes entre 18 y 85 años. Pacientes con estenosis coronaria que requieren PCI, sin contraindicación para la implantación. Pacientes que aceptan angiografía coronaria y OCT Criterios de exclusión Pacientes que rechazan angiografía coronaria y OCT
<b>Tiempo de seguimiento</b>	9 meses y 2 años
<b>Lugar de realización</b>	Hong Kong
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01274234">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01274234</a>
<b>Esponsor</b>	Stephen Lee (The University of Hong Kong)

<b>Título</b>	A Prospective Randomized Study to Compare Vascular Healing After Deployment of the Abluminal Sirolimus Coated Bio-Engineered (Combo) Stent Versus the Everolimus Eluting Stent in Patients With Acute Coronary Syndrome by Means of OCT
<b>Registro y fecha</b>	NCT01405287, Julio del 2011
<b>Estado actual</b>	Estudio completado
<b>Condición</b>	Enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio
<b>Tipo de estudio</b>	ECA simple ciego
<b>Tamaño muestral</b>	60
<b>Intervención/comparadores</b>	Combo® Stent / estent liberador de everolimus (Xience V® or Promus®)
<b>Medidas de resultado</b>	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cobertura del estent (OCT) a los 60 días.</li> </ul> <p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MACE (muerte, IAM, TLR) y sus componentes individuales. A los 30, 60, 180, 360 y 540 días.</li> <li>- Trombosis del estent. A los 30, 60, 180, 360 y 540 días.</li> <li>- Mediciones por OCT a los 60 días.</li> </ul>
<b>Fin recogida de datos</b>	Agosto del 2012
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad entre 18 y 80 años, IAM con o sin elevación del ST.</li> <li>- El resto de los criterios pueden consultarse en el protocolo del estudio.</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los criterios pueden consultarse en el protocolo del estudio.</li> </ul>
<b>Tiempo de seguimiento</b>	Hasta 540 días
<b>Lugar de realización</b>	Bélgica, Finlandia, Nueva Zelanda, Suíza, Reino Unido
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405287?term=NCT01405287&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405287?term=NCT01405287&amp;rank=1</a>
<b>Esponsor</b>	OrbusNeich (colaborador, Genae associates)



<b>Título</b>	Multicenter, Prospective, Clinical Outcomes After Deployment of the Abluminal Sirolimus Coated Bio-Engineered Stent (Combo Bio- Engineered Sirolimus Eluting Stent) Post Market Registry
<b>Registro y fecha</b>	NCT01874002, Junio del 2013
<b>Estado actual</b>	Activo, pero no reclutando pacientes
<b>Condición</b>	Enfermedad de la arteria coronaria
<b>Tipo de estudio</b>	Cohorte prospectiva
<b>Tamaño muestral</b>	1000
<b>Intervención/comparadores</b>	Combo® stent / sin comparador
<b>Medidas de resultado</b>	<p>Primarias</p> <p>-TLF (muerte cardíaca, IAM no fatal y no claramente atribuible al vaso no diana, TLR) al año</p> <p>Secundarias (las variables secundarias se valoran en diferentes momentos):</p> <p>- TLF, componentes de TLF, MACE (muerte, IAM y cualquier revascularización), trombosis del estent, éxito del dispositivo, éxito del procedimiento.</p>
<b>Fin recogida de datos</b>	Febrero del 2015 (variable primaria). Resto de variables hasta enero del 2019
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente incluidos en REMEDEE Register</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta probabilidad de no adherencia.</li> <li>- Participantes en otras investigaciones</li> <li>- esperanza de vida menor a un año</li> <li>- Rechazo a participar en el registro</li> </ul>
<b>Tiempo de seguimiento</b>	Hasta 5 años
<b>Lugar de realización</b>	Latvia, Luxemburgo, Nueva Zelanda, España, Reino Unido
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874002?term=nct01874002&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874002?term=nct01874002&amp;rank=1</a>
<b>Esponsor</b>	Robbert J de Winter, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA)

<b>Título</b>	Evaluation of Endothelial ProGenitor Cell Capture Sirolimus-Eluting Stent by Optical Coherence Tomography: the COMBO Stent 36-months Clinical End-point Extension Study (EGO-COMBO Clinical End-point Extension Study Beyond 36 Months)
<b>Registro y fecha</b>	NCT02263313, Septiembre del 2014
<b>Estado actual</b>	Completado
<b>Condición</b>	Reestenosis coronaria
<b>Tipo de estudio</b>	Observacional, cohortes retrospectiva
<b>Tamaño muestral</b>	59
<b>Intervención/ comparadores</b>	Combo® / sin comparador
<b>Medidas de resultado</b>	Primarias: - MACE (a los 36 meses).  Secundarias: - Todas las causas de mortalidad, IAM, TLR, angina, TVR, muerte cardíaca (a los 36 meses).
<b>Fin recogida de datos</b>	Septiembre del 2014 (variable primaria y restantes).
<b>Criterios de selección</b>	Criterios de inclusión: - Pacientes que previamente participaron en EGO-COMBO Pilot Study (UW 10-342)  Criterios de exclusión: - Pacientes que no participaron previamente en EGO-COMBO Pilot Study (UW 10-342)
<b>Tiempo de seguimiento</b>	36 meses
<b>Lugar de realización</b>	China, Hong Kong
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02263313?term=combo+and+stent&amp;rank=7">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02263313?term=combo+and+stent&amp;rank=7</a>
<b>Esponsor</b>	The University of Hong Kong

<b>Título</b>	Randomized Evaluation of Short-term DUal Anti Platelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With the COMBO Dual-therapy stEnt
<b>Registro y fecha</b>	NCT02118870, Abril 2014
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Condición</b>	Síndrome coronario agudo
<b>Tipo de estudio</b>	ECA abierto
<b>Tamaño muestral</b>	1500
<b>Intervención/comparadores</b>	Combo <sup>®</sup> con 3 meses de DAPT / Combo <sup>®</sup> con 12 meses de DAPT
<b>Medidas de resultado</b>	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variable compuesta por: mortalidad por todas las causas, IAM, trombosis del estent, ictus, hemorragia a los 12 meses.</li> </ul> <p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variables individualmente y variable primaria en otros tiempo (hasta los 24 meses).</li> </ul>
<b>Fin recogida de datos</b>	Marzo 2015 (Variable primaria). Resto de variables en marzo del 2017
<b>Criterios de selección</b>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes mayores de 18 años, pacientes diagnosticados de STEMI (infarto con elevación del segmento ST), NSTEMI (infarto sin elevación del segmento del ST) o UA (angina inestable).</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con shock cardiogénico.</li> <li>- Pacientes con recientes complicaciones de sangrado o contraindicación de DAPT.</li> <li>- El resto de los criterios pueden consultarse en el protocolo del estudio.</li> </ul>
<b>Tiempo de seguimiento</b>	24 meses
<b>Lugar de realización</b>	Países bajos
<b>URL</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02118870?term=combo+and+stent&amp;rank=9">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02118870?term=combo+and+stent&amp;rank=9</a>
<b>Esponsor</b>	Diagram B.V.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Antman EM, Selwyn AP, Loscalzo J. Cardiopatía isquémica 2014. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J editores. HARRISON Principios de Medicina Interna [Internet]. The McGraw Hill Companies; 2014 18ª. [citado 2 jun 2015]. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aid=57156437>.
2. 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, et al., editors. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 7ª ed. Madrid: Merck Sharp & Dohme Corp; 2012.
3. Organización Mundial de la Salud. Estimadores de salud mundiales. Estadísticas de salud y sistemas de información. Informes de carga de enfermedad 2000-2012. Ginebra: OMS; [consultado 6 jun 2015]. Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html).
4. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J. 2014 Nov 7;35(42):2950-9.
5. Defunciones según la causa de muerte 2013. [Base de datos en internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. [consultado 2 jun 2015] Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es).
6. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2013. [Base de datos en internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. [consultado 2 jun 2015] Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es)
7. García del Blanco B, Rumoroso Cuevas JR, Hernández Hernández F, Trillo Nouche R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2012). Rev Esp Cardiol. 2013;66(11):894-904.
8. OECD StatsExtracts [Base de datos en internet].OECD; Health Status. [consultado 4 jun 2015]. Disponible en: [http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH\\_STAT#](http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#).
9. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Luengo Fernandez R, Leal J, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics. Brussels: European Heart Network, European Society of Cardiology (ESC); 2012 [citado 4 jun 2015]. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
10. Guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica. Rev Esp Cardiol. 2010;63(12):1485.e1-e76.
11. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 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.

12. Serra-Peñaranda, A., Miranda-Guardiola, F. Venegas-Aravena, R. Análisis y características de los stents farmacoactivos disponibles en la actualidad. Futuros desarrollos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7(E):8-28.
13. Serra-Peñaranda, A., Miranda-Guardiola, F. Vaquerizo Montilla, B. Novedades en stents farmacoactivos. Actualización y futuros desarrollos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2010;10(C):2-11
14. Klomp M, Beijk MA, de Winter RJ. Genous endothelial progenitor cell-capturing stent system: a novel stent technology. *Expert Rev Med Devices.* 2009 Jul;6(4):365-75.
15. 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 Mar;11(2):121-35. PubMed PMID: 24484431.
16. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [consultado 18 mar 2015]. Disponible en <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
17. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. [consultado 18 mar 2015] Disponible en: [http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual\\_Cochrane\\_510\\_reduit.pdf](http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf).
18. Puñal Riobóo J, Sánchez González MC, Atienza Merino G. Seguridad y eficacia de la angioplastia con balón liberador de fármacos en la estenosis coronaria: reestenosis intraestent y lesiones de novo. Madrid: Ministerio de Sanidad, Políticas Sociales e Igualdad. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. 2015. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
19. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.
20. 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 Liberte 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 Aug 1;78(2):189-95.
21. 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 Aug;4(8):896-904.
22. 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 (5):627-31.

23. Beijk MA, Klomp M, Koch KT, Henriques JP, Vis MM, Baan J, Jr., 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 Dec;213(2):525-31.
24. 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 May 1;77(6):809-17.
25. 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 Apr;23(2):101-8.
26. 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 Apr;6(4):334-43.
27. Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W, Medhat M. Comparison Between Endothelial Progenitor Cell Capture and Bare Metal Stents in Coronary Artery Disease Patients at High Risk for In-stent Restenosis and Thrombosis. *Heart Mirror J*. 2011;5(2):341-8.
28. Wojakowski W, Pyrlík A, Krol M, Buszman P, Ochala A, Milewski K, et al. Circulating endothelial progenitor cells are inversely correlated with in-stent restenosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with EPC-capture stents (JACK-EPC trial). *Minerva Cardioangiol*. 2013 Jun;61(3):301-11.
29. 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 May;31(9):1055-64.
30. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Antibody-coated stents for the treatment of coronary artery stenosis in patients at high risk of restenosis. Reports - Commission No. N12-01. Executive Summary. [citado 18 mar 2015] Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/non-drug-interventions/n12-01-antibody-eluting-stents-for-treatment-of-coronary-artery-stenosis-in-patients-with-high-risk-of-restenosis-rapid-report.2163.html#overview>.
31. Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT). Drug-eluting stents with CD34 antibodies for the treatment of coronary artery disease. [citado 18 mar 2015]. Disponible en: <http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP180.pdf>.
32. 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 Jun;26(3):228-38.
33. Zhang T, Zhou Y, Zhu J, Xie Q, Qiu X, Ge H, et al. Endothelial progenitor cell capture stents versus drug-eluting stents for angina or acute coronary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. [citado 18 mar 2015] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010560/abstract>.

34. 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 Jun 12;125(23):2873-91.
35. Ma J, Yang W, Singh M, Peng T, Fang N, Wei M. Meta-analysis of long-term outcomes of drug-eluting stent implantations for chronic total coronary occlusions. *Heart Lung*. 2011 May-Jun;40(3):e32-40.
36. Combo Dual Therapy Stent. Hong Kong: OrbusNeich [consultado 15 mar 2015]. Disponible en: <http://www.orbusneich.com/>
37. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001 Jun 12;103(23):2816-21.
38. 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 Oct;24(5):442-9.
39. 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 in the first year following ST-elevation acute myocardial infarction: A single center experience and review of the literature. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013 Nov-Dec;14(6):338-42.
40. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997 Feb 14;275(5302):964-7.
41. Young PP, Vaughan DE, Hatzopoulos AK. Biologic properties of endothelial progenitor cells and their potential for cell therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007 May-Jun;49(6):421-9.
42. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):593-600.
43. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001 Jul 6;89(1):E1-7.
44. George J, Herz I, Goldstein E, Abashidze S, Deutch V, Finkelstein A, et al. Number and adhesive properties of circulating endothelial progenitor cells in patients with in-stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Dec;23(12):e57-60.
45. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):999-1007.
46. Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood*. 2005 Jan 1;105(1):199-206.
47. Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 17;45(10):1574-9.

48. Duckers HJ, Silber S, de Winter R, den Heijer P, Rensing B, Rau M, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent. *EuroIntervention*. 2007 May;3(1):67-75.

49. Duckers HJ, Soullie T, den Heijer P, Rensing B, de Winter RJ, Rau M, et al. Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long term follow-up: final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent). *EuroIntervention*. 2007 Nov;3(3):350-8.

50. 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 Feb;6(7):819-25.

51. Damman P, Klomp M, Beijk MA, Silber S, Grisold M, Ribeiro EE, et al. Twelve-month Outcomes After Coronary Stenting With the Genous (TM) Bio-Engineered R Stent (TM) in Diabetic Patients from the e-HEALING Registry. *Journal of Interventional Cardiology*. 2011 Aug;24(4):285-94.

52. ISRCTN Registry. TRI-stent Adjudication Study - Low risk of Restenosis. [internet] (última actualización 21/03/2014). London: Biomed Central. [consultado 15 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.isrctn.com/ISRCTN47701105>.

53. 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. *European Heart Journal*. 2013;34:556. PubMed PMID: 71259582.

54. 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 Feb 1;79(2):243-52.

55. Cassese S, Galasso G, Sciahbasi A, Scacciatella P, Mucaj A, Piccolo R, et al. Antiplatelet therapy after Genous EPC-capturing coronary stent implantation: The ARGENTO Study: a prospective, multicenter registry. *International Journal of Cardiology*. 2013 Aug;167(3):757-61.

56. Wohrle J, Birkemeyer R, Markovic S, Nguyen TV, Sinha A, Miljak T, et al. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease. *Heart*. 2011 Aug;97(16):1338-42.

57. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Vavuranakis M, Stefanadi E, Kipshidze N. First-in-man study with bevacizumab-eluting stent: a new approach for the inhibition of atheromatic plaque neovascularisation. *EuroIntervention*. 2008 Jan;3(4):460-4.

58. Li J, Li D, Gong F, Jiang S, Yu H, An Y. Anti-CD133 antibody immobilized on the surface of stents enhances endothelialization. *Biomed Res Int*. 2014;2014:902782.

59. Cui S, Liu JH, Song XT, Ma GL, Du BJ, Lv SZ, et al. A novel stent coated with antibodies to endoglin inhibits neointimal formation of porcine coronary arteries. *Biomed Res Int.* 2014;2014:428619.

60. Servicio de Farmacia Hospital Valle de Hebrón de Barcelona. Selección de nuevos stents intracoronarios : Endeavor® (zotarolimus) y Genous® ( Anticuerpos antiCD34). Profilaxis de la reestenosis tras una Intervención coronaria. Informe de evaluación para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Valle de Hebrón. Informe CFT [Internet]. 2007 ; [ consultado 15 Jun 2015] Disponible en:

[http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/ZOTAROLIMUS\\_ACaCD34\\_huvh\\_03\\_07.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/ZOTAROLIMUS_ACaCD34_huvh_03_07.pdf)



galicia

Consellería  
de Sanidade

Innovación e Xestión  
da saúde pública

Análise e Estudos

33

E

Estents capturadores de células progenitoras de endotelio en el tratamiento de estenosis coronarias