

Seguridad y efectividad de los *stents* biorreabsorbibles (*Bioresorbable Vascular Scaffold, BVS*) en el tratamiento de la cardiopatía isquémica debida a lesiones coronarias *de novo*

Safety and effectiveness of Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) for the treatment of *de novo* coronary artery disease

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Seguridad y efectividad de los *stents* biorreabsorbibles (*Bioresorbable Vascular Scaffold*, BVS) en el tratamiento de la cardiopatía isquémica debida a lesiones coronarias *de novo*

Safety and effectiveness of Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) for the treatment of *de novo* coronary artery disease

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Seguridad y efectividad de los *stents* biorreabsorbibles (*Bioresorbable Vascular Scaffold*, BVS) en el tratamiento de la cardiopatía isquémica debida a lesiones coronarias *de novo* – Puñal Riobóo J., de la Fuente Cid R. — Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

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

D.L. : C 1896-2013

NIPO (MSSSI): 680-13-061-0

1. Stents Liberadores de Fármacos 2. Enfermedades vasculares 3. Evaluación de la Tecnología Biomédica I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Dirección: Marisa López-García

Autoría: Janet Puñal Riobóo, Ramón de la Fuente Cid

Documentalista: Beatriz Casal Acción

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de la Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Profesor Novoa Santos, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS.

Para citar este informe: Puñal Riobóo J. de la Fuente Cid R. Seguridad y efectividad de los *stents* biorreabsorbibles (*Bioresorbable Vascular Scaffold*, BVS) en el tratamiento de la cardiopatía isquémica debida a lesiones coronarias *de novo*. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este documento ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece al Dr. Jose M.^a de la Torre Hernández, F. E. A. del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) y al Dr. Armando Pérez de Prado, F. E. A. del Servicio de Hemodinámica Cardíaca del Hospital de León su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

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

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

Fecha de edición: junio 2013

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

D.L. : C 1896-2013

NIPO (MSSSI): 680-13-061-0

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Seguridad y efectividad de los *stents* biorreabsorbibles (*Bioresorbable Vascular Scaffold, BVS*) en el tratamiento de la cardiopatía isquémica debida a lesiones coronarias *de novo*

Safety and effectiveness of Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) for the treatment of *de novo* coronary artery disease

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas	9
Lista de tablas	11
Lista de figuras	11
Resumen	13
Summary	15
1 Introducción	17
1.1 Cardiopatía isquémica.	17
1.1.1 Etiología y factores de riesgo	17
1.1.2 Cuadro clínico.	17
1.1.3 Epidemiología.	18
1.1.4 Manejo de la enfermedad	19
1.2 Angioplastia coronaria transluminal percutánea.	22
1.3 Stents biorreabsorbibles BVS	25
1.3.1 Descripción del dispositivo	25
1.3.2 Licencias y/o autorizaciones	26
1.3.3 Coste de la tecnología	26
2 Objetivos	27
3 Métodos	29
3.1 Búsqueda bibliográfica	29
3.2 Criterios de selección de los estudios	29
3.3 Extracción de datos y valoración de la calidad de los estudios	30
4 Resultados	31
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	31
4.2 Resultados de seguridad y efectividad	32
4.3 Proyectos de investigación en marcha	36

5	Discusión	39
5.1	Discusión del método	39
5.2	Discusión de la calidad de la evidencia	39
5.3	Discusión de la seguridad y efectividad del <i>stent</i> BVS	41
6	Conclusiones	49
7	Recomendaciones	51
8	Bibliografía	53
Anexos		63
	Anexo A. Estrategia de búsqueda	63
	Anexo B. Nivel de evidencia científica y grado de recomendación SIGN	65
	Anexo C. Estudios que evalúan la seguridad y efectividad de los <i>stent</i> biorreabsorbibles BVS	66
	Anexo D. Artículos excluidos	75
	Anexo E. Clasificación AHA/ACC de lesiones coronarias	77

Lista de abreviaturas

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

ASA: ácido acetilsalicílico.

BVS: *Bioresorbable Vascular Scaffold*.

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

CI: cardiopatía isquémica.

DL-PLA: ácido D,L-poliláctico.

ECG: electrocardiograma.

EMV: enfermedad multivaso.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

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

IAM: infarto agudo de miocardio.

ID-MACE: *ischaemic-driven mayor adverse cardiac events* (eventos adversos graves asociados a isquemia).

ID-TLR: *ischaemic-driven target lesion revascularization* (revascularización lesión diana asociado a isquemia).

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

L-PLA: ácido L-poliláctico.

OCT: *optical coherence tomography* (tomografía de coherencia óptica)

RFF: reserva fraccional de flujo.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

TMO: tratamiento médico óptimo.

Lista de tablas

Tabla 1. Criterio de selección de estudios. 32

Tabla 2. Pacientes incluidos en cada periodo de seguimiento en las cohortes
A y B del estudio ABSORB 34

Tabla 3. Resultados clínicos de los *stents* BVS en estudios publicados 36

Tabla 4. Comparativa de los *stents* BVS frente a *stents* liberadores
de everolimus 44

Lista de figuras

Figura 1. Manejo terapéutico de la cardiopatía isquémica 23

Figura 2. *Stent* BVS (*Bioresorbable Vascular Scaffold*) 27

Figura 3. Diagrama de selección de artículos 33

Resumen

Introducción: la cardiopatía isquémica (CI) se encuentra dentro de las cinco principales causas de éxitus en España, con una tasa de mortalidad en torno a los 75 fallecimientos por 100 000 habitantes. Actualmente el principal tratamiento de las lesiones coronarias *de novo* es la intervención coronaria percutánea (ICP) mediante *stents* metálicos o liberadores de fármacos. En el 2011 la media ICP en España fue de 1373/10⁶ habitantes. Recientemente, ha surgido una nueva generación de *stents* biorreabsorbibles (*Bioresorbable Vascular Scaffold*, BVS) como complemento o alternativa a los *stents* metálicos liberadores de fármacos, con el propósito de proporcionar soporte al vaso durante al menos 2 años (periodo de reabsorción) sin las potenciales limitaciones a largo plazo que supone la existencia de una estructura metálica permanente.

Objetivos: conocer la seguridad y efectividad de los *stent* BVS (*Bioresorbable Vascular Scaffold*) con elución de everolimus en el tratamiento de cardiopatía isquémica debido a lesiones *de novo* en arterias coronarias nativas.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos: *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Medline (PubMed), EMBASE (Ovid), ISI *Web of Science* (*Web of Knowledge*, *WoK*) y *ClinicalTrial.gov*. La estrategia fue ejecutada en octubre de 2012 y se realizaron actualizaciones mensuales hasta la fecha de edición del documento para recuperar estudios publicados recientemente. Los artículos fueron seleccionados por dos investigadores de forma independiente en base a unos criterios de inclusión/exclusión establecidos previamente. La información fue sintetizada en tablas de evidencia y la calidad metodológica de los estudios fue evaluada de forma independiente por dos investigadores empleando la escala elaborada por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Resultados: atendiendo a los criterios de selección, finalmente se incluyeron 11 estudios en la revisión sistemática. En cuanto al diseño epidemiológico la totalidad de los estudios incluidos fueron series de casos multicéntricas, en las que se mostraron los resultados de la cohorte A (30 pacientes) y B (101 pacientes) del estudio ABSORB. En la cohorte A (*stent* BVS 1.0) (30 pacientes) encontraron una tasa de eventos cardíacos asociados isquemia (ID-MACE) del 3,3% durante 4 años. Se registraron 3 casos de reestenosis binaria en los primeros 6 meses post-ICP, aunque no fue necesaria revascularización de los mismos por ausencia de síntomas/signos

de isquemia. En la cohorte B (*stent* BVS 1.1)(101 pacientes) registraron una tasa de ID-MACE del 9% a los 2 años y el 5% (2/39) mostraron reestenosis binaria. No se observó ningún caso de trombosis en ambas cohortes.

Conclusiones/recomendaciones: los estudios revisados indican que los *stents* BVS podrían ser seguros y efectivos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica debida a lesiones *de novo*, aunque se precisan estudios que determinen la seguridad y eficacia de los *stents* BVS en pacientes con patología más compleja, así como su utilidad clínica frente a los metálicos y liberadores de fármacos.

Summary

Introduction: Ischaemic heart disease (IHD) ranks among the five leading causes of death in Spain, with a mortality rate of around 75 deaths per 100,000 population. Currently, the principal treatment for de novo coronary lesions is percutaneous coronary intervention (PCI), using metal or drug-eluting stents. In 2011, the mean PCI rate in Spain was 1373/10⁶ population. Recently, a new generation of bioabsorbable stents (Bioabsorbable Vascular Scaffold, BVS) has emerged as a complement or alternative to metal or drug-eluting stents, aimed at providing support for the vessel for at least 2 years (period of reabsorption) without the potential long-term limitations entailed by the existence of a permanent metal structure.

Objectives: To ascertain the safety and efficacy of bioabsorbable everolimus-eluting coronary stents for treating IHD due to de novo lesions in native coronary arteries.

Methods: A systematic review of the literature was conducted in the following databases: Centre for Reviews and Dissemination (CRD); Medline (PubMed); EMBASE (Ovid); Institute for Scientific Information Web of Science (Web of Knowledge, WoK); and ClinicalTrials.gov. The strategy was implemented in October 2012, with monthly updates being conducted until the document's date of publication, in order to retrieve recently published studies. Two reviewers, acting independently, selected the papers on the basis of pre-established inclusion/exclusion criteria. The data were then summarised in evidence tables, and the methodological quality of the studies was separately assessed by two researchers using the scale drawn up by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Results: On applying the selection criteria, 11 studies were finally included in the systematic review. In terms of epidemiological design, all the studies included were multicentre case series showing the results of cohorts A (30 patients) and B (101 patients) of the ABSORB study. Cohort A (BVS 1.0 stent) (30 patients) showed an ischaemia-driven major adverse cardiac event (ID-MACE) rate of 3.3% over 4 years. There were 3 cases of binary restenosis in the first 6 months post-ICP, though revascularisation was not needed due to the absence of symptoms/signs of ischaemia. In cohort B (BVS 1.1 stent) (101 patients) there was an ID-MACE rate of 9% at 2 years, and 5% (2/39) presented with binary restenosis. No case of thrombosis was observed in either cohort.

Conclusions/recommendations: The studies reviewed indicate that BVS stents could be safe and efficacious for treatment of IHD due to *de novo* lesions, though further studies are needed to ascertain, both the safety and efficacy of BVS stents in patients with a more complex disease profile, and their clinical usefulness in comparison with metal or drug-eluting stents.

1 Introducción

1.1 Cardiopatía isquémica

1.1.1 Etiología y factores de riesgo

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

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

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

1.1.2 Cuadro clínico

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

- **Isquemia silente**, ausencia de síntomas típicos o atípicos.
- **Angina estable**, aparece o se exacerba con el ejercicio o el estrés emocional y cede con el reposo y los nitratos.
- **Síndrome coronario agudo (SCA)**, implica elevación de marcadores de daño miocárdico. En función del ECG se distingue:

- » Angina inestable/Síndrome coronario agudo sin elevación ST (SCASEST).
- » Síndrome coronario agudo con elevación ST (SCACEST o IAMCEST).
- **Angina variante de Prinzmetal**, se caracteriza por episodios de angina en reposo con elevación transitoria del ST.
- **Angina microvascular o síndrome X**, se manifiesta con episodios de angina sin evidenciarse lesión coronaria angiográficamente.

1.1.3 Epidemiología

Incidencia/prevalencia

En la guía elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), la prevalencia de angina estable en el rango de edad entre los 45-54 años, fue <1% en mujeres y se situó entre el 2-5% en hombres. En sujetos de 65-74 años, el 10-15% de las mujeres y el 10-20% de los hombres padecen angina (3). Los SCASEST presentaron una incidencia anual de 3 casos/1000 habitantes según el registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) elaborado en 154 hospitales de Europa, América, Asia, Australia y Nueva Zelanda (4). En una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia de CI y enfermedad cerebrovascular en España, se estimó que el infarto agudo de miocardio en hombres de 25-74 años presentaba una incidencia de 135-200 casos/100 000 al año y 29-61 casos en mujeres. A partir de los 75 años esta incidencia alcanza los 830 casos por 100 000 en mujeres y los 1500 en hombres. En uno de los estudios incluidos en esta revisión, la prevalencia de angina fue del 7,3% en varones y 7,5% en mujeres (5).

Se consultó el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista (2011)(6), con el objetivo de realizar una aproximación de la magnitud de la CI como problema de salud. La media de angioplastias coronaria transluminal percutánea (ACTP) fue de 1373 /10⁶ habitantes, un descenso del 1,8% respecto del 2010. Se realizaron 63 202 ACTP (1129 menos que en el 2010) y en el 89% se requirió al menos un *stent* (un 5% menor que 2010), con un total de 94 701 dispositivos implantados (7000 y 10 000 unidades menos que 2010 y 2009 respectivamente). La relación *stent*/paciente se situó en 1,5 frente al 1,56 alcanzado en 2010 y el 1,63 del 2009. El 61% fueron *stents* farmacoactivos.

Morbilidad/mortalidad

En Europa la CI produce 1,8 millones de muertes cada año. Por sexos, el 22% de las mujeres y el 20% de los hombres fallecen por esta causa. En menores de 65 años, la CI produce un 16% de fallecimientos en hombres y 10% en mujeres, siendo la principal causa en este grupo de edad (7).

Las tasas de mortalidad más elevadas se encuentran en países del centro y este de Europa (Luxemburgo, Lituania, Federación Rusa, etc.), alcanzando ratios que oscilan de 100 a 220 fallecimientos por 100 000 habitantes en 2009 (7).

La morbilidad de la CI, determinada mediante la tasa de altas hospitalarias, fue de 800 casos por 100 000 habitantes en Europa y de 600 en países de UE (7).

La tasa estandarizada de CI fue de 304 personas por 100 000 habitantes en España. En el año 2007, en nuestro país, la tasa estandarizada de mortalidad debida a CI se situó en 74,2 fallecimientos por 100 000 habitantes (8).

1.1.4 Manejo de la enfermedad

El tratamiento de la CI pasa por restaurar el flujo sanguíneo en la zona afectada mediante revascularización y/o disminuir las demandas mediante la instauración de un tratamiento médico óptimo (TMO)(manejo farmacológico combinado con modificaciones en el estilo de vida). Se diferencian principalmente dos estrategias (9):

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

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

En pacientes con SCA, con o sin elevación del segmento ST, en los cuales las lesiones son identificables mediante angiografía, suele emplearse la revascularización miocárdica (ACTP o CABG). En caso de angina

estable, es necesario realizar una valoración funcional (Ecocardiografía de esfuerzo o de estrés) para evidenciar isquemia o determinar la reserva fraccional de flujo (FFR) y detección de la viabilidad miocárdica, ya que, en algunos casos, el tratamiento médico puede ser suficiente. En este grupo de pacientes se recomienda la revisión de la información disponible por un equipo multidisciplinar, formado por un cardiólogo clínico, un cirujano cardíaco y un cardiólogo intervencionista que determinen la indicación de la revascularización en cada caso (9, 10).

Según la guía sobre el manejo de la angina estable elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), la ACTP estaría indicada en pacientes con angina estable no controlados con tratamiento médico y lesiones anatómicamente accesibles, aunque no existe evidencia de que reduzca la mortalidad respecto al tratamiento médico o la cirugía. La CABG reduce eficazmente los síntomas y el riesgo de fallecimiento en pacientes con angina estable con estenosis en tronco principal izquierdo, en descendente anterior izquierda proximal y tres vasos afectados, especialmente si la función del VI se encuentra alterada (3).

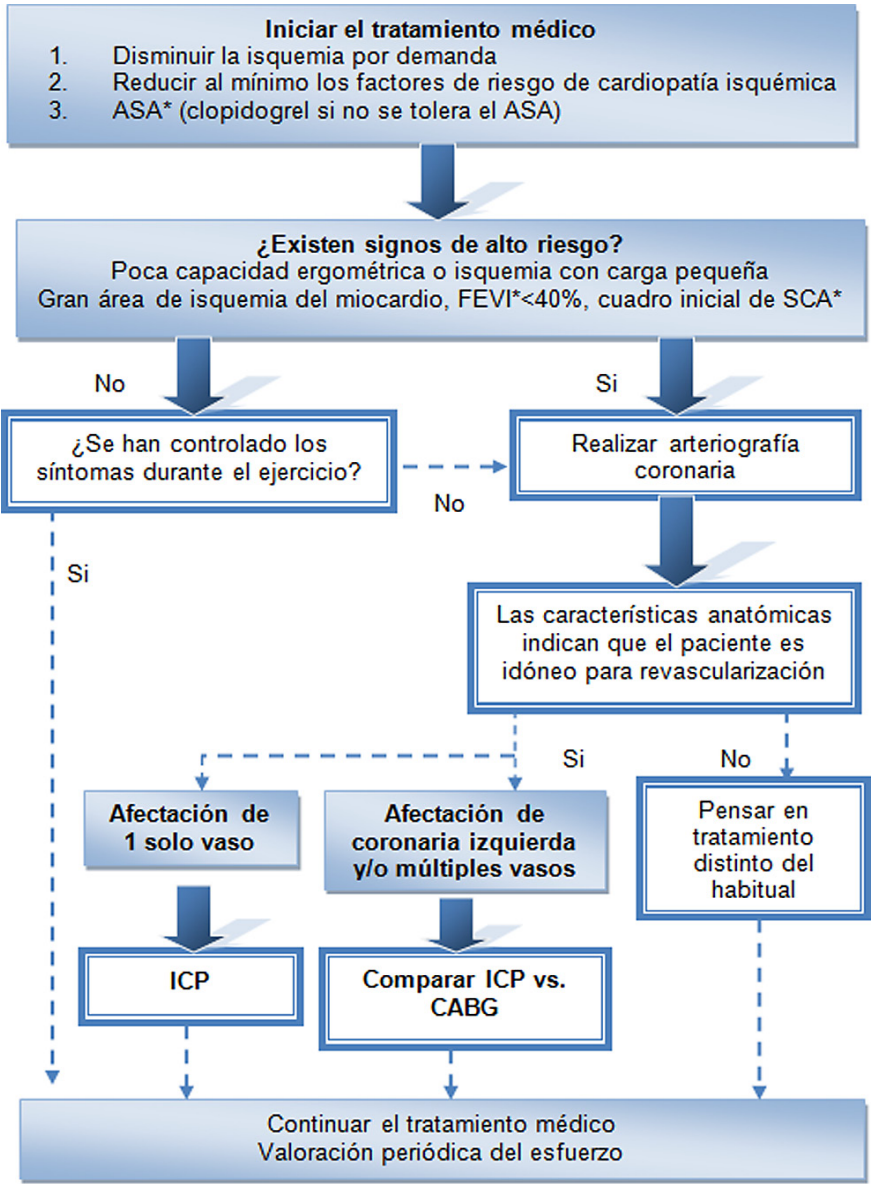
En pacientes con SCASEST resulta crucial la estratificación del riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares mediante escalas como el GRACE *risk score*, ya que aquellos con bajo riesgo se benefician de tratamientos conservadores y con alto riesgo precisarían de revascularización. En este caso el abordaje, intervención percutánea o cirugía, a emplear no está muy claro, aunque en pacientes estabilizados tras un episodio agudo, la elección puede realizarse como en la angina estable (11).

Para pacientes con SCACEST, se recomienda la reperusión farmacológica (fibrinólisis) o mecánica (ACTP) en pacientes con evidencia clínica y/o mediante electrocardiografía de isquemia, aunque los síntomas, según el paciente, se hayan iniciado en las 12 horas previas o si el dolor y cambios en el electrocardiograma han sido intermitentes. La ACTP primaria estaría indicada si esta es realizada por un equipo con experiencia en los 120 minutos siguientes al primer contacto médico (PCM) (12).

En general, la intervención percutánea estaría indicada cuando solo se encuentra uno o dos vasos afectados y la fracción de eyección es normal, dejando la CABG para aquellos casos en los que la obstrucción se localiza en la arteria coronaria izquierda, lesiones en las que no pueden emplearse técnicas percutáneas, existe afectación de dos o tres vasos y uno de ellos es la descendente anterior proximal, en pacientes diabéticos y/o con FEVI < 50%. En el estudio SYNTAX realizado en 1800 pacientes asignados a ACTP o

CABG se observó que la cirugía consigue una mayor supervivencia y una reducción en la tasa de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria más grave (13).

Figura 1. Manejo terapéutico de la cardiopatía isquémica



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

1.2 Angioplastia coronaria transluminal percutánea

La ACTP consiste en realizar una angiografía coronaria para la visualización del tamaño y localización de las lesiones. Se coloca un catéter guía a través del cual se introduce un balón para llevar a cabo la predilatación y seguidamente introducir el *stent* de calibre y longitud adecuada. Se infla el balón y se procede a la expansión de la endoprótesis, repitiéndose la angiografía para comprobar su correcta implantación y valorar el flujo coronario conseguido.

Las características de los *stents* empleados en la ACTP se han modificado a lo largo del tiempo, debido a los avances tecnológicos. En primer lugar surgieron los *stents* metálicos y posteriormente los *stents* metálicos liberadores de fármacos de primera (sirolimus o paclitaxel) o segunda generación (everolimus o zotarolimus). En un metaanálisis reciente que comparó la eficacia y seguridad de los *stents* metálicos frente a los liberadores de fármacos (1ª y 2ª generación), encontraron que éstos reducían la necesidad de revascularización a 1 año, presentando los *stents* metálicos liberadores de everolimus la tasa de revascularización más baja (4-7%) frente a los metálicos (15%). Además, los dispositivos con elución de fármacos consiguieron una reducción de la tasa de IAM y trombosis del *stent* respecto de los metálicos (IAM: 2-3% vs. 4% y trombosis probable-definitiva: 0,07-0,12% vs. 0,12% respectivamente), siendo los liberadores de everolimus los que presentaron un mejor perfil de seguridad (14).

Akin y cols (15) realizaron un registro multicéntrico en 10 852 pacientes, en el que compararon la 1ª generación de *stents* metálicos liberadores de fármacos frente a la 2ª generación. A un año de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos en la tasa de mortalidad, ID-MACE (*ischaemia-driven major adverse cardiac events*, eventos cardíacos adversos graves asociados a isquemia), trombosis del *stent*, revascularización de la lesión diana, ictus y hemorragia. En el registro sueco SCAAR compararon los primeros *stents* metálicos con liberadores de fármacos (sirolimus: CYPHER™ y CYPHER SELECT™, paclitaxel: TAXUS™ Express™ y TAXUS™ Liberté™ y zotarolimus: Endeavor®) y las nuevas generaciones (zotarolimus: Endeavor® Rolute, everolimus: XIENCE V®, XIENCE PRIME™, PROMUS® y PROMUS Element™) en 61 351 pacientes, encontrando un menor riesgo de reestenosis, trombosis del *stent* y mortalidad en aquellos que fueron tratados con las últimas versiones de los *stent* metálicos liberadores de fármacos. La tasa de trombosis del *stent*

definitiva a 1 y 2 años se situó en torno al 1,2-1,4% en metálicos, 0,9-1,3% en generaciones previas y 0,5-0,6% en nuevas versiones (16).

En un estudio de cohortes se comparó un grupo de pacientes en los que se empleó *stents* metálicos liberadores de sirolimus (CYPHER™) (2004-2006) frente a otro con liberadores de everolimus (XIENCE V®) (2006-2009), con características basales similares excepto en la complejidad de la lesión que fue mayor en la cohorte de *stents* metálicos liberadores everolimus (enfermedad multivazo, número de lesiones y vasos tratados). A 30 días y 1 año de seguimiento no encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad, IAM y revascularizaciones. Tampoco hubo diferencias en la tasa de trombosis temprana del *stent* (<30 días) y tardía (30 días a 1 año). En el seguimiento a 3 años se observó una tasa de IAM con onda Q y una trombosis definitiva y definitiva-probable tardía (>1 año) superior en pacientes tratados con CYPHER™ frente a aquellos intervenidos con XIENCE V® (1,6% vs. 0,5% y 0,7% vs. 0% respectivamente)(p: 0,007)(17).

De los *stents* metálicos liberadores de fármacos de 2ª generación, los de zotarolimus parecen presentar un peor comportamiento a corto plazo, con una mayor necesidad de revascularización que los *stents* metálicos de primera generación (sirolimus y paclitaxel)(18, 19). Sin embargo, la tasa de IAM o mortalidad por causa cardiovascular a 3 años fue menor que en los de primera generación (3,6% vs. 7,1%; p: 0,004) (18). Por otra parte, los *stents* metálicos liberadores de everolimus mostraron una reducción significativa en la tasa de revascularización, trombosis e IAM frente a dispositivos que liberan paclitaxel, pero no en la mortalidad (20).

En el registro ESTROFA realizado en 23 500 pacientes, se encontró una incidencia de trombosis definitiva en torno al 2% a 3 años en liberadores de paclitaxel y sirolimus (tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad) (21).

En el registro ESTROFA-2, la incidencia de trombosis definitiva-probable a 1 y 2 años de seguimiento, fue similar en *stents* metálicos liberadores de everolimus y zotarolimus (1,4% y 1,7% respectivamente)(22). En el ensayo aleatorizado RESOLUTE realizado en una población sin restricciones por número, gravedad o localización de lesiones o número de *stents* empleados) compuesta por 2249 pacientes (con *stent* liberador de zotarolimus Endeavor® Resolute y *stent* liberador de everolimus XIENCE V®) no encontraron diferencias significativas en la tasa de MACE (muerte, IAM, cirugía de *bypass* coronario de urgencia o ID-TLR, *ischaemia-driven target lesion revascularisation*, revascularización de la lesión diana asociado a isquemia)

que se situó en el 13% y trombosis del *stent* definitiva-probable (1-2%) a dos años de seguimiento (23). Resultados similares en cuanto a la tasa de ID-MACE (9-10%) y trombosis del *stent* definitiva-probable (1%) fueron descritos en el ensayo aleatorizado TWENTE realizado en 1391 pacientes sin restricciones (con *stent* de zotarolimus Endeavor® Resolute y de everolimus XIENCE V®), no encontrándose diferencias significativas entre ambos tipos de estructuras (24).

También se han diseñado *stents* metálicos liberadores de fármacos de nueva generación formados por una estructura de metal (acero inoxidable, nitinol o aleación de Co-Cr) recubierta de un polímero biodegradable como el PLA, L-PLA, DL-PLA o combinación de estos con otros (poli-lactato-co-glucolato, PLGA), cuya principal ventaja sería reducir el riesgo de trombosis tardía asociado a la existencia de polímeros persistentes en anteriores generaciones. Los estudios realizados hasta el momento apuntan resultados similares en cuanto a mortalidad por causa cardiovascular, IAM y revascularización de la lesión diana en *stents* metálicos con polímeros biodegradables frente a aquellos con polímero permanente. El *stent* con polímero biodegradable BioMatrix Flex (Biosensors) mostró una menor tasa de trombosis tardía a 5 años que los *stents* de primera generación (CYPHER™). Algunos de estos dispositivos disponen de marcado CE (BioMatrix Flex, Nobori, Axxess, Infinnium, SYNERGY, etc.) y otros se encuentran en fase de investigación clínica (MiStent, Excel, NOYA, etc.)(25).

Actualmente el *stent* BVS (*Bioabsorbable Vascular Scaffold*), es el único dispositivo totalmente biorreabsorbible disponible en el mercado europeo (marcado CE). En él, tanto el polímero en el que se encuentra adsorbido el fármaco, como el que conforma el esqueleto o *strut* del *stent*, terminan por desaparecer al estar formados por estructuras de ácido poliláctico (PLA) que se degradan totalmente.

Se están desarrollando *stents* con estructura y/o recubrimiento de ácido poli-L-láctico (PLLA) o ácido poli-D,L-láctico (PDLLA) como el DESolve (Elixir Medical), ReZolve (REVA Medical), IDEAL BioStent (Xenogenics) que libera sirolimus o el *stent* On-ABS (OrbusNeich Medical) que incorpora al fármaco antiproliferativo células progenitoras endoteliales (tecnologías de captura). Estos dispositivos se encuentran en fase de investigación preclínica o clínica (25).

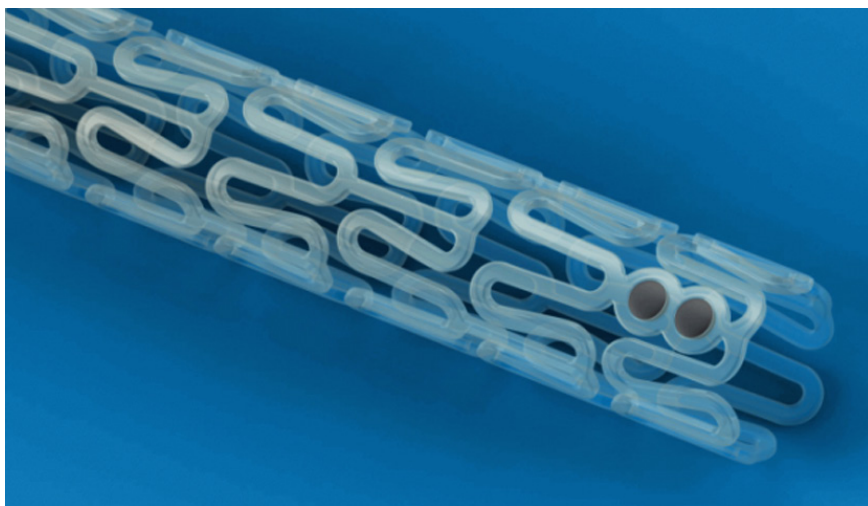
1.3 Stents biorreabsorbibles BVS

1.3.1 Descripción del dispositivo

El *stent* BVS (*Bioresorbable Vascular Scaffold*) consta de tres componentes (figura 2):

- **estructura principal o esqueleto de polímero** (ácido L-poliláctico o L-PLA).
- **recubrimiento de polímero (coating)**(ácido D,L-poliláctico o DL-PLA), en el que se encuentra incorporado el fármaco antiproliferativo everolimus en una proporción 1:1.
- **sistema dispensador** (catéter-balón). Dispone de dos marcas radiopacas que delimitan su longitud y ayudan a colocar el *stent* bajo fluoroscopia, y dos marcas no radiopacas en el cuerpo proximal, que permiten observar el avance del dispositivo hasta la lesión.

Figura 2. Stent BVS (*Bioresorbable Vascular Scaffold*)



Los polímeros son totalmente biorreabsorbibles, ya que se degradan en ácido láctico, el cual se metaboliza vía ciclo de Krebs. Contienen 100 µg de everolimus por cm² de superficie de esqueleto. Aproximadamente el 80% del fármaco se liberará en 28 días. El polímero DL-PLA se reabsorberá por completo en 9 meses y el L-PLA en 18-24 meses.

El primer *stent* biorreabsorbible desarrollado fue la versión 1.0 y posteriormente se diseñó el *stent* BVS 1.1, con el objetivo de mejorar la fuerza mecánica y reducir la posibilidad de retracción (se han introducido anillos en zig-zag unidos por puentes), consiguiendo, por un lado un mejor contacto con la pared del vaso y una elución del fármaco más uniforme, y por otro una degradación del polímero más lenta, con lo que se mantiene la integridad del *stent* durante más tiempo. Hay disponibles 7 tamaños: 2,5×18 mm, 2,5×28 mm, 3,0×18 mm, 3,0×28 mm, 3,5×12 mm, 3,5×18 mm y 3,5×28 mm.

1.3.2 Licencias y/o autorizaciones

Según información publicada por Abbott, el *stent* biorreabsorbible BVS (*Bioabsorbable Vascular Scaffold*) ha obtenido marcado CE en enero 2011 por lo que dispone de autorización para su comercialización en los países de la Unión Europea. Con el nombre ABSORBTM se presentó para un número reducido de centros en Europa a finales del 2011 o principios del 2012 (26). Además Abbott anunció en septiembre del 2012 la autorización del *stent* BVS en Europa, Oriente Medio y algunos países del pacífico asiático (Hong Kong, Singapur, Malasia y Nueva Zelanda) y Latinoamérica (27).

1.3.3 Coste de la tecnología

El coste unitario de los *stents* BVS 1.1 se sitúa actualmente, según datos aportados por Abbott Vascular, en 1106,48 €+IVA, precio del Acuerdo Marco para los *stent* metálicos liberadores de everolimus XIENCE Xpedition (Abbott Vascular).

De forma orientativa, según datos publicados en la página web del Servicio Galego de Saúde (SERGAS), el precio por unidad de los *stents* coronarios licitados en la comunidad gallega se situó en torno a 600 € para dispositivos metálicos (MULTI-LINK 8TM, Integrity®, Kaname®, etc) y en 1000-1100 € para *stents* liberadores de fármacos (CYPHER SELECTTM Plus, XIENCE PRIMETM, Resolute Integrity, PROMUS ElementTM Plus, Nobori®, etc.)(28).

2 Objetivos

Conocer la seguridad y efectividad de los *stents* BVS (*Bioresorbable Vascular Scaffold*) con elución de everolimus en el tratamiento de cardiopatía isquémica debido a lesiones *de novo* en arterias coronarias nativas.

3 Métodos

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta al objetivo de la presente revisión sistemática, se ha llevado a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos bibliográficas:

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

Dicha estrategia fue ejecutada en octubre de 2012. La búsqueda se actualizó cada mes hasta la fecha de edición del documento, para recuperar los estudios publicados recientemente.

La estrategia de búsqueda incluía, entre otros, los términos *drug eluting stent*, *drug coated stent*, *bioabsorbable*, *bioresorbable*, *everolimus* (anexo A figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos).

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

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

3.2 Criterios de selección de los estudios

Se procedió a la lectura de los resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica. La selección de los artículos, para su lectura a texto completo,

fue realizada en base a los criterios de inclusión y exclusión que se exponen en la tabla 1. En caso de no disponer de un resumen, se leyó a texto completo.

Tabla 1. Criterio de selección de estudios

Aspecto considerado	Criterio de inclusión/exclusión
Tipo de estudio	Se incluyeron revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos. Se excluyeron estudios retrospectivos.
Tipo de publicación	Se incluyeron artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Se excluyeron cartas al director y editoriales. En cuanto a las comunicaciones a congresos solo se incluyeron aquellos de los que se disponga de la metodología empleada (por ej.: publicación de resultados con mayor seguimiento que los estudios publicados anteriormente).
Características de los pacientes	Se incluyeron estudios que evaluaran a pacientes con cardiopatía isquémica debido a lesiones <i>de novo</i> en arterias coronarias nativas candidatos a revascularización miocárdica.
Tipo de revascularización miocárdica	Se incluyeron los estudios que valorasen la seguridad/efectividad de la angioplastia coronaria percutánea (ACTP) y comparase esta frente otros tipos de revascularización (CABG).
Tipo de <i>stent</i> coronario	Se incluyeron los estudios que valorasen la seguridad/efectividad de los <i>stents</i> BVS o se comparase estos frente otros tipos de <i>stents</i> metálicos liberadores de fármacos.
Tamaño de la muestra	Se incluyeron estudios en los que realizase la ACTP en al menos 10 pacientes. Se excluyeron estudios en los que se realiza la ACTP a menos de 10 pacientes.
Variables de resultado	Se incluyeron los estudios que determinaban variables duras (mortalidad, tasa de IAM, MACE, reestenosis, trombosis, etc.). También se incluyeron estudios que valoraban variables intermedias que miden la funcionalidad del vaso.

3.3 Extracción de datos y valoración de la calidad de los estudios

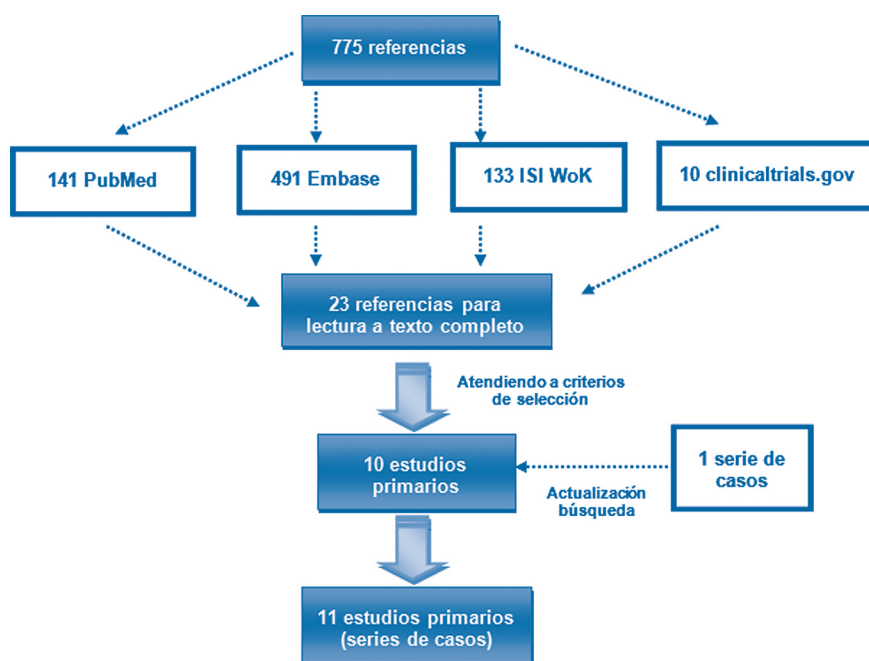
Los datos relevantes (tamaño muestral, características de la población a estudio, *stent* empleado, seguimiento, etc.) fueron resumidos en tablas de evidencia. Para valorar la calidad de la evidencia se utilizó una escala elaborada por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)(29) (anexo B). La lectura y valoración de la calidad de evidencia fue realizada por dos investigadores de manera independiente.

4 Resultados

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Después de llevar a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos que se indican en el apartado de métodos, se obtuvieron un total de 775 referencias, 141 de Medline (PubMed), 491 de EMBASE (Ovid), 133 de ISI *Web of Science* (*Web of Knowledge*, WoK) y 10 del *ClinicalTrial.gov*. No se obtuvieron resultados en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Se leyeron los resúmenes de los artículos obtenidos en dicha búsqueda y se seleccionaron para lectura a texto completo un total de 23 artículos (figura 3).

Figura 3. Diagrama de selección de artículos



Atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión definidos, finalmente fueron 11 los estudios primarios de la revisión sistemática (anexo C). En el proceso de selección se excluyeron 13 artículos primarios (anexo D). En actualizaciones posteriores fue localizado otro estudio.

En cuanto al diseño epidemiológico la totalidad de los estudios primarios incluidos fueron series de casos multicéntricas. La procedencia de los grupos de investigación fue mayoritariamente europea (Polonia, Países Bajos, Dinamarca, Bélgica, Francia, Suiza, España, etc.) aunque también participaron centros de Nueva Zelanda, Australia y EUA.

4.2 Resultados de seguridad y efectividad

De los 11 estudios primarios localizados, solo 5 registraron resultados de seguridad y efectividad de los *stents* BVS 1.0 y 1.1 (cohorte A y B del estudio ABSORB respectivamente) en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo* (tabla 3). Estas 5 publicaciones presentaron resultados clínicos de la cohorte A y B en distintos períodos de seguimiento (30-34).

Además se incluyeron los resultados clínicos a 3 años del estudio ABSORB (cohorte B1, pacientes de la cohorte B que alcanzaron el seguimiento a 3 años) y datos preliminares, a 6 y 12 meses de seguimiento, del estudio ABSORB EXTEND que fueron presentados en diferentes comunicaciones a congresos (35,36). En la tabla 2 se muestra los periodos de seguimiento y los pacientes incluidos en cada cohorte del estudio ABSORB.

Tabla 2. Pacientes incluidos en cada periodo de seguimiento en las cohortes A y B del estudio ABSORB

ESTUDIO ABSORB	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años
Cohorte A (n pacientes)	30 pacientes	29 pacientes ¹	28 pacientes ²	27 pacientes ²	27 pacientes
Cohorte B (n pacientes)	45 pacientes	56 pacientes	101 pacientes	No alcanzado	No alcanzado

1. Un paciente abandonó el estudio.

2. Dos pacientes fallecieron por causa no cardíaca (perforación intestinal a los 706 días y enfermedad no Hodgkin a los 888 días).

Estudios primarios

Resultados clínicos

En la cohorte A (*stent* BVS 1.0) (30-32) en la que siguieron a 30 pacientes, encontraron a los 6 meses un IAM sin onda Q (3,3%). A los 2, 3 y 4 años, no se produjeron nuevos casos de eventos cardíacos asociados a isquemia (ID-MACE) que incluyen revascularizaciones de la lesión diana asociadas a isquemia (ID-TLR) e IAM. Tampoco se produjeron episodios tromboticos en el *stent*. En esta cohorte ABSORB A se registraron dos muertes por causa no cardíaca (perforación intestinal y enfermedad no Hodgkin a los 2 y 3 años respectivamente).

Se registraron 3 casos de reestenosis binaria (reestenosis de al menos el 50%) en los primeros 6 meses post-ICP, aunque no fue necesaria revascularización por ausencia de síntomas/signos de isquemia. A los 2 años, dos de las tres lesiones regresaron a valores de estenosis inferiores al 50% (30). En el seguimiento a 3 y 4 años no se registró ningún caso nuevo de reestenosis (31, 32).

En la cohorte B (*stent* BVS 1.1), la tasa ID-MACE fue del 7% (4/56) al año de seguimiento. Estos eventos fueron 2 casos de IAM y 2 casos de ID-TLR que se produjeron en los 30 días posteriores a la implantación (datos no recogidos en el seguimiento a 6 meses)(33). Durante el seguimiento de 2 años se registró una tasa de eventos cardíacos isquémicos del 9% (9/101), de los cuales 3 fueron IAM sin onda Q y 6 ID-TLR (34). No se registró ningún caso de trombosis.

El 3,5% (2/56) de los pacientes tratados con *stent* BVS 1.1 mostraron reestenosis binaria al año de seguimiento y el 5,1% (2/39) a los dos años (aunque es probable que se trate de los mismos pacientes)(33, 34).

Solo dos series registraron el tratamiento antiagregante doble (clopidogrel y ácido acetil-salicílico) post-ICP. Ormiston y cols (34) encontraron que el 80% de los pacientes recibieron esta terapia a los 12 meses de seguimiento y el 25% a los 24 meses. Dudek y cols (32) observaron que a 12 meses el 50% de pacientes recibieron esta doble terapia y se retiró el clopidogrel en todos a los 4 años de seguimiento.

Tabla 3. Resultados clínicos de los stents BVS en estudios publicados

		Cohorte A (stent BVS 1.0)	Cohorte B (stent BVS 1.1)
Eventos cardíacos adversos graves asociados a isquemia (ID-MACE) (%) (n) (cita)	6 meses	3,3 (1/30) ¹ (30)	---
	1 año	3,4 (1/29) ¹ (30)	7,1 ² (4/56)(33)
	2 años	3,4 (1/29) ¹ (30)	9 (9/101)(34)
	4 años	3,4 (1/29) ¹ (32)	---
IAM (%) (n) (cita)	Con onda Q		0
	Sin onda Q	6 meses	0
		1 año	3,6 ² (2/56)(33)
		2 años	3 (3/101)(34)
		4 años	---
Revascularización lesión diana asociado a isquemia (ID-TLR) (%) (n) (cita)	6 meses	0 (30)	---
	1 año	0 (30)	3,6 ² (2/56)(33)
	2 años	0 (30)	6 (6/101)(34)
	4 años	0 (32)	---
Trombosis stent (%) (cita)	6 meses	0 (30)	---
	1 año	0 (30)	0 (33)
	2 años	0 (30)	0 (34)
	4 años	0 (32)	---

¹ Un caso de IAM sin onda Q a los 46 días post-ACCTP. El cálculo de la tasa ID-MACE e IAM se realizó mediante un análisis por intención de tratar.

² Un caso de IAM se produjo durante el procedimiento y otro a los 18 días.

Resultados respuesta vascular

En 8 de los estudios revisados valoraron aspectos relacionados con el comportamiento vascular, tanto a nivel funcional como estructural, tras la implantación del *stent*.

Los resultados de un estudio sugieren la restauración de la respuesta fisiológica del tono vascular tras la implantación del *stent* BVS 1.0 y 1.1. La respuesta vasodilatadora a Ach parece estar relacionada con una reducción en la ecogenicidad del *stent* ($p<0,001$). Los vasos que respondían con vasoconstricción tras la administración de Ach presentaron un área del vaso, núcleo necrótico y carga de la placa mayor que aquellos vasos que respondían con vasodilatación ($p<0,05$)(37).

Tras la implantación de los *stents* biorreabsorbibles se produce una remodelación positiva (expansión del vaso) en ambas versiones (38). A los 6 meses de seguimiento, se observó una pérdida del área luminal (diferencia entre diámetro luminal mínimo post-procedimiento y en seguimiento) (33, 39, 40), aunque no se encontraron diferencias entre el *stent* 1.0 y 1.1 (0,43 vs. 0,08 mm; p: 0,07)(38). En la versión 1.1 se produjo una mayor pérdida luminal a 12 (0,22 mm) y 24 (0,27mm) meses de seguimiento (33, 34).

Los *stents* biorreabsorbibles parecen inducir hiperplasia de la neointima tras su implantación, que fue mayor en la versión 1.0 vs. 1.1 ($p < 0,001$)(38). Debe tenerse en cuenta que estos resultados fueron evaluados a 6 meses de seguimiento, cuando la estructura polimérica del *stent* todavía no se ha reabsorbido por completo. Ormiston y cols (34) describieron un incremento significativo de la hiperplasia en vasos tratados con *stent* BVS 1.1 a los 24 meses vs. 6 meses.

Según los estudios revisados la composición de la placa bajo el *stent* (evaluada mediante ecogenicidad¹) no se modificó al emplear la versión 1.1 pero sí con la 1.0 (30, 40, 41).

Los extremos del vaso tratado parecen presentar una respuesta diferente tras la implantación del *stent* BVS 1.1, encontrándose una retracción del vaso en el extremo proximal e incremento del tejido fibroso o fibroadiposo de la placa en el extremo distal (33, 42). Brugaletta y cols (39) no encontraron diferencias en la ecogenicidad del extremo distal y proximal en estos *stents*. En una evaluación mediante la OCT (*optical coherence tomography*, tomografía de coherencia óptica), tras el implante de ambas versiones de *stents* BVS el 100% de las estructuras se mantuvieron; a los 6 meses de seguimiento el 100% se mantuvo en el *stent* BVS 1.1 y solo el 2,9% en los *stents* BVS 1.0. Los armazones no recubiertos por endotelio fueron más frecuentes en *stent* BVS 1.0 vs. 1.1 ($p: 0,01$)(38). En 23 pacientes de la cohorte B (*stent* BVS 1.1), el 1% de los armazones a los 2 años de seguimiento se encontraron no recubiertos debido a malposición (34).

1 Análisis de ecogenicidad: determinación tipo placa en función de la reflectividad ecogénica tomando como patrón la adventicia. Según este se define como tejido blando (tejido fibromuscular) >80% de la placa está formada por un material con una reflectividad inferior a la adventicia y un arco de calcio <10°; placa fibrosa >80% de la placa presenta una reflectividad igual o más brillante que la adventicia sin sombra acústica; placa calcificada difusa (depósitos de calcio) cuando es más brillante que la adventicia con sombra acústica >90°; placa mixta cuando no satisface el criterio del 80%. Los depósitos de lípidos son hipocogénicos.

Comunicaciones a congresos

Mediante revisión manual fueron recuperadas 2 comunicaciones a congresos. Una mostró el seguimiento a 3 años para la cohorte B1 y otra los resultados a 6 y 12 meses del estudio ABSORB EXTEND (ambos emplearon el *stent* BVS 1.1).

Los resultados de esta cohorte B1 (n: 44 pacientes de la cohorte B) a los 3 años de seguimiento presentados en el congreso de *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* (TCT) del 2012 mostraron un tasa de MACE del 6,8% (1 caso de IAM sin onda Q y 2 casos de ID-TLR)(35).

En cuanto a los resultados preliminares del estudio EXTEND fueron presentados en el congreso del *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* (TCT) en 2012. En esta cohorte se incluyeron pacientes con ≥ 2 lesiones localizadas en vasos epicárdicos diferentes (7% pacientes presentaron 2 lesiones vs. 1% en cohorte B), edad (media): 61,6 años, 31,6% con angina inestable y 26,2% con diabetes (vs. 3% y 17% en cohorte A y B respectivamente). A los 6 meses, en los primeros 500 pacientes se registró un fallecimiento por causa cardíaca, 14 casos de IAM (2,8%)(3 de ellos con onda Q) y 3 casos de ID-TLR. En 250 pacientes del estudio ABSORB EXTEND encontraron a los 12 meses de seguimiento una tasa de MACE del 4,4%, de los cuales 3 casos fueron IAM con onda Q, 4 IAM sin onda Q y 5 casos de ID-TLR. Durante este periodo se registraron 2 casos de trombosis en el *stent* y 1 fallecimiento por causa cardíaca (en este paciente se intentó implantar *stent* BVS pero finalmente se colocó un *stent* liberador de fármaco) (36).

4.3 Proyectos de investigación en marcha

Se encuentran en marcha 4 estudios, cuyo objetivo es evaluar la utilidad de los *stents* biorreabsorbibles BVS con elución de everolimus en el tratamiento de lesiones *de novo* en las arterias coronarias nativas. La información principal sobre estos estudios se describe a continuación:

- *ABSORB Clinical Investigation, Cohort B (ABSORB B)*. Serie de casos multicéntrica que evalúa a 101 pacientes con lesiones en las arterias coronarias nativas con un seguimiento de 5 años. La finalización del estudio se estima en noviembre de 2014. Resultados clínicos y angiográficos a 3 años fueron presentados en el congreso de la *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* (TCT) *conference* en Noviembre de 2011.

- ABSORB EXTEND será la mayor serie de casos sobre los *stents* biorreabsorbibles realizado hasta el momento en el que está previsto incluir alrededor de 1000 pacientes. La finalización del estudio se estima en diciembre de 2015. En España los centros participantes son el Hospital do Meixoeiro (Vigo), Clínico San Carlos (Madrid) y La Paz (Madrid).
- ABSORB II *Randomized Controlled Trial*, se trata de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) donde se compara los *stents* biorreabsorbible BVS vs. *stents* metálicos liberadores de everolimus XIENCE™ (Abbott Vascular) en el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica debido a lesiones *de novo* en arterias coronarias nativas. Está previsto incluir 501 pacientes seguidos durante 3 años. La finalización del estudio se estima en julio de 2016.
- ABSORB PHYSIOLOGY *Clinical Investigation*. ECA multicéntrico donde se compara los *stents* biorreabsorbibles BVS vs. *stents* metálicos liberadores de everolimus XIENCE V® o XIENCE PRIME® (Abbott Vascular) en cuanto al grado de reacción fisiológica y flujo sanguíneo coronario alcanzado tras la implantación y a 2 años de seguimiento de ambos dispositivos. Está previsto incluir en este ensayo 36 pacientes con cardiopatía isquémica debido a lesiones *de novo* en arterias coronarias nativas. La finalización del estudio se estima en abril de 2015.

Todos estos estudios están financiados por Abbott Vascular, empresa fabricante y comercializadora de los *stents* biorreabsorbibles BVS (*Bioresorbable Vascular Scaffold*).

5 Discusión

5.1 Discusión del método

En la búsqueda bibliográfica se emplearon términos como *bioresorbable vascular scaffold* (BVS) con *everolimus*, así como, sinónimos de los mismos que han permitido recuperar la mayor parte de la bibliografía existente. Los términos son específicos, ya que el *stent* BVS diseñado por Abbott es el único biorreabsorbible con elución de everolimus disponible actualmente.

En el presente informe se ha fijado un tamaño muestral mínimo de 10 pacientes, ya que se trata de un procedimiento nuevo. Los estudios en los que incluyeron a menos participantes fueron excluidos, ya que se considera que los datos pueden ser poco robustos.

Debido a la escasa publicación de datos sobre la seguridad y efectividad del *stent* BVS en el tratamiento de lesiones coronarias, se han incluido las comunicaciones a congresos aunque solo aquellas que recogen resultados clínicos relevantes a más largo plazo de estudios ya publicados de los que si se conoce su metodología, y por tanto se puede valorar la calidad de la evidencia.

5.2 Discusión de la calidad de la evidencia

Las principales limitaciones metodológicas de la evidencia revisada se centran en el diseño del estudio, tamaño muestral, selección de pacientes, valoración de pruebas de imagen (angiografía, ultrasonografía y tomografía) y declaración de conflicto de interés.

Todos los estudios incluidos fueron series de casos, cuya principal característica, es la ausencia de grupo de comparación o control por lo que resulta difícil determinar la relevancia clínica de los resultados mostrados. El tamaño muestral fue inferior a 50 pacientes en la mitad de los estudios revisados. La cardiopatía isquémica es una patología que presenta una alta prevalencia, lo que se traduce en un elevado número de candidatos susceptibles de emplear el *stent* BVS. Sin embargo, se está utilizando solo en grupos reducidos, lo que puede limitar la fuerza de las recomendaciones extraídas de estos trabajos.

La validez externa de los resultados publicados (estudio ABSORB cohorte A y B) puede verse comprometida por el hecho de que los *stents* BVS se han empleado en grupos muy seleccionados. Se incluyeron pacientes con menos de 2 lesiones *de novo*, entre 60-70% presentaron angina estable, síndrome coronario agudo (SCA) (angina inestable) en menos del 30% y la frecuencia de diabetes en esta población se situó por debajo del 20%. Además en estos estudios se excluyeron pacientes con lesiones complejas localizadas en la arteria coronaria principal izquierda, en circunfleja izquierda, en descendente anterior, oclusión en bifurcación con un diámetro ≥ 2 mm y lesión ostial con una estenosis $>40\%$, excesiva tortuosidad (angulación $\geq 90^\circ$), lesiones con trombo o estenosis relevante clínicamente, reestenosis de *stent*, oclusiones totales (flujo TIMI: 0) y lesiones con longitud >14 mm y diámetro > 3 mm. Sin embargo, en la población con cardiopatía isquémica incluida en los principales estudios multicéntricos realizados en *stents* metálicos liberadores de everolimus, la prevalencia de diabetes se sitúa entre el 25-30%, mientras que la frecuencia de SCA se situó en torno al 30% (20, 43-46), excepto en un registro que fue del 10% (15).

La publicación en el futuro de los resultados del estudio EXTEND (actualmente solo disponibles datos preliminares) de una cohorte de sujetos que presentan más de 2 lesiones coronarias y un tasa de SCA en torno al 31%, de diabetes del 26% y lesiones más complejas, ayudará a conocer la utilidad clínica de los *stents* BVS en un grupo más amplio de pacientes.

En cuanto a la valoración de las pruebas de imagen obtenidas mediante angiografía, tomografía y ultrasonografía, ninguno de los estudios indicó si éstas fueron realizadas por dos o más expertos, sin embargo emplearon métodos de adquisición e interpretación de las imágenes automatizados (realizado por un laboratorio independiente, Cardialysis, Países Bajos), lo que incrementa la objetividad de los resultados.

En los estudios cuyo objetivo fue determinar la respuesta vascular, no resultan relevantes las limitaciones descritas anteriormente, ya que su finalidad no fue establecer conclusiones de utilidad clínica de los *stent* biorreabsorbibles.

Cinco de las series recuperadas (30, 32, 37, 38, 40) indicaron la existencia de conflicto de interés debido a que algunos de los autores declararon ser asesores de Abbott Vascular, o bien el estudio había sido financiado por esta empresa. La totalidad de trabajos revisados incluyeron pacientes del estudio ABSORB (cohorte A y B) financiado por Abbott.

5.3 Discusión de la seguridad y efectividad del *stent* BVS

Resultados clínicos

Según la evidencia publicada hasta el momento, el *stent* BVS empleado en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*, en arterias nativas, parece presentar una tasa de eventos cardíacos asociados a isquemia y episodios trombóticos similar a la observada en las generaciones anteriores de *stents*, aunque se precisan estudios de comparación entre ambos dispositivos que analicen si existen o no diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar la población incluida en los estudios que evalúan las distintas generaciones de *stents* metálicos/liberadores de fármacos y biorreabsorbibles, se objetivó que presentan diferencias en cuanto a edad, porcentaje de diabetes, tasa de SCA y tipo de lesión según la clasificación *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) de lesiones coronarias (anexo E)(47), por lo que podrían ser poblaciones difícilmente comparables. A pesar de ello, a continuación se resumen los resultados de los principales estudios sobre *stents* metálicos liberadores de everolimus que han sido empleados como comparador. En la tabla 4 se muestran los resultados clínicos de los *stents* BVS frente a los liberadores de everolimus.

En un registro de casos alemán (German DES.DE registry) realizado en 10 852 pacientes tratados con *stents* metálicos liberadores de fármacos publicado en 2013, se encontró una tasa de ID-MACE del 6% y de trombosis cercana al 4% al año de seguimiento, en los liberadores de everolimus (XIENCE V®). En estos, la tasa de reestenosis alcanzó el 10-12% (15).

Otros estudios en los que se evaluaron dispositivos liberadores de everolimus, encontraron tasas de trombosis inferiores al 2% a 1 y 2 años de seguimiento. En el estudio SPIRIT V, se evaluaron los *stents* metálicos liberadores de everolimus (XIENCE V® EES) en 2600 pacientes de diversas procedencias (Europa, Pacífico asiático, Canadá y Sudáfrica). Al año de seguimiento, los eventos cardíacos isquémicos alcanzaron el 5,1% (incluye mortalidad por causa cardíaca: 1,1%) y la tasa de trombosis fue del 0,66% (45). El ensayo clínico aleatorizado SPIRIT IV, evaluó los *stents* metálicos liberadores de everolimus (XIENCE V®) frente a los liberadores de paclitaxel. A un año de seguimiento, los XIENCE V® mostraron una tasa de MACE del 4% y del 7% a los dos años. La trombosis se presentó en <1%

de pacientes en ambos periodos (44). En el ECA SPIRIT II, la frecuencia de eventos cardíacos relacionados con isquemia y trombosis se mantuvieron similares a los 2 y 3 años (7% y $\leq 1\%$ respectivamente) (43, 46).

Se observaron resultados similares en el ECA RESOLUTE *All Comers* (23), en el ECA COMPARE (48) y en el registro sueco *Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry* (SCAAR), aunque en este último, se presentaron los resultados agrupados de los *stents* metálicos liberadores de fármacos de nueva generación (Endeavor® Resolute, XIENCE V®, XIENCE PRIME®, PROMUS® y PROMUS Element™)(16). A los dos años de seguimiento, en el ensayo RESOLUTE la frecuencia de MACE fue superior (12%) (23).

En el registro español ESTROFA-2, en el que se hizo un seguimiento a 4768 pacientes, los *stents* metálicos liberadores de everolimus mostraron una frecuencia de trombosis del 1,4% a 1 año y del 1,7% a los 2 años (22).

Tabla 4. Comparativa de los *stents* BVS frente a *stents* liberadores de everolimus

		Cohorte A (BVS 1.0)	Cohorte B (BVS 1.1)	XIENCE V®
Eventos cardíacos adversos graves asociados a isquemia (ID-MACE)(%)	1 año	3,4% (1/29)	7,1% (4/56)	4-6%
	2 años	3,4% (1/29)	9% (9/101)	7% 12% (RESOLUTE <i>All Comers</i>)
	3 años	3,4% (1/29)	---	7%
Trombosis <i>stent</i> (%)	1 año	0	0	<2% 4% (DES.DE Registry)
	2 años	0	0	<2%
	3 años	0	---	$\leq 1\%$ (SPIRIT II)

Como se indicó anteriormente, estos resultados clínicos conviene analizarlos con más detalle, puesto que las poblaciones evaluadas pueden no ser homogéneas.

Algunos autores han propuesto una relación entre la tasa de trombosis y la presencia de diabetes. El mecanismo fisiopatológico subyacente de la cardiopatía isquémica parece originar una mayor tasa de reestenosis en pacientes diabéticos. Este subgrupo presenta vasos de menor calibre, a menudo, una rápida progresión de la enfermedad, gran carga de aterosclerosis y una importante hiperplasia de la neoíntima, que incrementa la probabilidad de sucesivas revascularizaciones (49, 50). El grado de proliferación de la

neoíntima, evaluada mediante la pérdida luminal tardía, parece ser la principal causa de reestenosis tras la implantación de los *stents* tanto metálicos como liberadores de fármacos (51).

Sin embargo, al analizar los resultados de los diferentes estudios que emplearon *stents* metálicos liberadores de everolimus, no se refleja esta asociación. En el registro alemán se documentó una tasa de trombosis muy superior a la encontrada en el ECA SPIRIT IV, el registro SPIRIT V y el ESTROFA-2 con una frecuencia de diabetes similar (30-35%). En el ECA SPIRIT II, el RESOLUTE *All Comers*, el COMPARE y el registro SCAAR objetivaron <1% de trombosis en una población con un 17-25% de diabéticos. En el caso de los *stents* BVS, los estudios ABSORB incluyeron una baja tasa de diabetes mellitus, 3% en la cohorte A y 17% en la cohorte B en la que no se registró ningún caso de trombosis.

Otro aspecto a considerar, es la frecuencia de síndromes coronarios agudos (SCA) de la población incluida en los estudios. En el SPIRIT, al igual que en los estudios ABSORB (*stents* BVS), no indicaron el porcentaje de pacientes con SCA sin elevación ST (SCASEST) y con elevación ST (SCACEST) del total diagnosticado con angina inestable. Mientras que, en el registro *German DES*, la frecuencia de SCA con y sin elevación ST osciló entre el 5-8% y en el estudio SCAAR el porcentaje de SCACEST alcanzó el 13%. Tanto los estudios SPIRIT y ENDEAVOR, como los estudios ABSORB, incluyeron en torno a un 20-30% de pacientes con angina inestable frente al 10% en el registro *German DES*. En el registro ESTROFA-2 indicaron que un 70% de pacientes presentaron SCA, aunque no especificaron el tipo. Un porcentaje similar al anterior, fue incluido en el ECA COMPARE (12% de angina inestable, 22% de SCASEST y 27% de SCACEST).

Si consideramos parámetros morfológicos y funcionales de las poblaciones evaluadas en los estudios, destacamos los datos descritos a continuación.

En un análisis multivariante del registro ESTROFA-2, se encontró que las lesiones localizadas en bifurcaciones, la baja fracción de eyección del VI (FEVI<45%) y la utilización de un *stent* de diámetro reducido (<3 mm), son factores predictores de trombosis (22). Los resultados de este análisis, podrían explicar, la elevada tasa de trombosis a 1 año del registro *German DES* ($\approx$ 4%), con un 18% de lesiones en bifurcaciones frente 14% en el registro ESTROFA-2. La población de ambas series fue similar en otros factores, como el porcentaje de diabetes, pacientes con FEVI>50%, diámetro del *stent*, etc. En el registro SCAAR, en que se incluyó un 25% de diabéticos, se

objetivó una frecuencia similar de trombosis al ESTROFA-2, con un 35% de pacientes diabéticos y un porcentaje semejante de lesiones en bifurcaciones. En el ensayo COMPARE con un 17% de lesiones en bifurcaciones, al igual que el registro alemán, objetivó una frecuencia de trombosis del 0,4% a 1 año. En el caso de los estudios ABSORB, aunque no se indicó la existencia de lesiones en bifurcaciones como criterio de exclusión, los *stents* BVS no fueron empleados en pacientes con este tipo de lesiones, lo que podría justificar la ausencia de trombosis.

En cuanto al número de vasos afectados, el estudio SPIRIT V observó una mayor frecuencia de eventos cardíacos en pacientes con dos o más lesiones que en los que tienen solo una ($p: 0,01$)(45). En el registro multicéntrico *German DES.DE*, en el cual, el 70% de los pacientes presentaban 2 o 3 lesiones coronarias, se objetivó una tasa de revascularización a 1 año del 12% (15), muy superior a la encontrada en los estudios SPIRIT (1,8-2,4%) (20, 43-45), en el ECA COMPARE (2%) (48) y el registro SCAAR (2%) (16). En el estudio ABSORB, la tasa fue del 3,6% para ese mismo periodo de tiempo, en el que se incluyó mayoritariamente pacientes con menos de 2 lesiones (33). En el seguimiento a 2 años, en el registro SCAAR, el 3% de los pacientes precisaron revascularización (16), el 4% en los ECA SPIRIT II y IV (44, 46) y 6% en los biorreabsorbibles (34). Los criterios de inclusión de pacientes en el ensayo COMPARE no se limitaron por el número, localización o longitud de las lesiones. La media de lesiones tratadas por pacientes fue de $1,4 \pm 0,7$ y el 46% de ellos presentaron lesiones con complejidad clase C (48). En el ensayo ENDEAVOR *All Comers* (23) observaron una tasa de revascularización del 5% a los 2 años de seguimiento en una población con un 66% de pacientes con lesiones complejas (definidas en este ensayo como aquellas que presentan alguna de las siguientes características: creatinina sérica $\geq 140 \mu\text{mol/L}$, IAM en las 72 h previas, más de una lesión por vaso, ≥ 2 vasos tratados con un *stent*, longitud lesión $> 27 \text{ mm}$, bifurcaciones, etc).

La tasa de revascularización también puede estar relacionada con el grosor de la estructura (*strut*) del *stent* implantado. Los ECAs ISAR-STEREO encontraron una asociación significativa entre el grosor de la estructura del *stent* empleado y la tasa de reestenosis (diámetro de la estenosis $\geq 50\%$) o la revascularización (debida a isquemia relacionada con reestenosis), independientemente del diseño del dispositivo empleado. No observaron diferencias en la tasa de IAM y mortalidad (52, 53). Debe tenerse en cuenta que estos estudios fueron realizados con *stents* metálicos, donde una estructura de 0,05 mm se consideró delgada y de 0,140 mm gruesa. El grosor de la estructura de los *stent* BVS se sitúa en 0,152 mm. Este fue superior a la estructura del *stent* liberador de everolimus XIENCE V®,

Multi-link VISION (0,081 mm), lo que podría explicar, en parte, la mayor tasa de revascularización observada en los dispositivos biorreabsorbibles. Aunque debe tenerse en cuenta que el registro *German DES* registró una tasa muy superior que los estudios SPIRIT, ENDEAVOR, COMPARE y SCAAR, a pesar de emplear el mismo tipo de *stent* (XIENCE V®), lo cual indica que existen diversos factores relacionados con la incidencia de reestenosis y revascularizaciones.

A pesar de las diferencias encontradas en los grupos poblacionales en los que evaluó los *stents* BVS y los liberadores de everolimus, los resultados clínicos son similares en pacientes de bajo o alto riesgo (diabéticos o lesiones más complejas o en bifurcaciones). La tasa de ID-MACE se situó en torno al 6-9%, tanto para *stents* BVS como liberadores de everolimus (*registro German DES*, SPIRIT V y los ECAs SPIRIT II, IV, COMPARE). El ECA ENDEAVOR registró una tasa del 13%(23), aunque esto podría deberse a la utilización de diferentes definiciones de la variable (mortalidad por todas las causas o cardiovascular, revascularización de la lesión o vaso diana, cirugía de *bypass* coronario, etc), o a la inclusión de distintos porcentajes de pacientes con otras patologías graves no cardíacas que podrían incrementar la tasa de mortalidad.

Estudios recientes han asociado la aparición de la neoaterosclerosis en el *stent* y la ruptura de la neoíntima, con la reestenosis y trombosis tardía (>1 año), fundamentalmente en *stents* metálicos liberadores de fármacos (sirolimus y paclitaxel), en los cuales, este proceso es más frecuente y se desarrolla más rápidamente que en los metálicos (54). Estos resultados sugieren que los diferentes fármacos y polímeros empleados en los primeros podrían afectar a los tejidos que componen la neoíntima. Los *stents* BVS emplean el mismo fármaco antiproliferativo que los XIENCE V®, sin embargo, se diferencian en el polímero empleado. Los *stents* XIENCE V® utilizan polímeros acrílicos y fluoro-polímeros biocompatibles, frente al L-PLA y el DL-PLA de los *stents* BVS. Esta diferencia podría explicar la ausencia de trombosis en los biorreabsorbibles. Actualmente se desconoce el mecanismo que induce la neoaterosclerosis, aunque la presencia de factores como el recubrimiento endotelial incompleto y la alteración de la matriz extracelular podrían inducir su aparición (55).

Se ha demostrado en estudios a largo plazo, que los *stents* metálicos liberadores de fármacos presentan una mayor tasa de trombosis tardía, mortalidad e IAM que los metálicos (56, 57). Este incremento de eventos cardíacos a largo plazo observado en *stents* metálicos liberadores de fármacos, se ha asociado a un retraso en la cicatrización arterial tras la

implantación de estos dispositivos (58). Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados (simple ciego) más recientes, mostraron una tasa de mortalidad por causa cardiovascular/cualquier causa e IAM similar en *stents* metálicos liberadores de everolimus de 2ª generación (XIENCE V®) y *stents* metálicos (Multi-link VISION BMS) tanto a 30 días como a 1 año de seguimiento. La tasa de trombosis tardía (1 año) fue menor en *stents* XIENCE V®. También presentaron una menor frecuencia de trombosis a 30 días (59).

Por tanto, nos resulta difícil determinar si los resultados clínicos de los *stents* biorreabsorbibles BVS puede estar asociado a características de la población incluida en los estudios ABSORB, o a la efectividad de este tipo de dispositivos en el tratamiento de cardiopatía isquémica debida a lesiones coronarias *de novo*.

Aunque el objetivo actual de los *stents* BVS no parece ser el sustituir a los metálicos farmacológicos, sería interesante poder conocer los resultados de los *stents* BVS cuando se empleen en una población con cardiopatía isquémica más compleja, con un mayor porcentaje de pacientes diabéticos, enfermedad multivaso, con lesiones más severas (tipo B2/C de la clasificación de la AHA/ACC), en bifurcaciones, etc. con el objetivo de verificar los prometedores resultados alcanzados en subgrupos muy seleccionados.

Tratamiento antiagregante

Un aspecto sin aclarar es la duración óptima de la doble terapia antiplaquetaria en pacientes tratados con *stents* BVS. En la guía elaborada por la *American College of Cardiology Foundation*, la *American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* y la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*, sobre la intervención coronaria percutánea (ICP), recomiendan tras la implantación de *stents* metálicos liberadores de fármacos, el uso de ácido acetil-salicílico (ASS) de forma indefinida y hasta 1 año de clopidogrel, si el paciente no presenta alto riesgo de sangrado (10).

En un estudio reciente, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos cardíacos (mortalidad por causa cardíaca e IAM) y trombosis, en pacientes tratados con *stents* metálicos liberadores de fármacos que recibieron doble terapia o solo ASS, a 12 y 24 meses de la implantación (60). Tampoco se encontraron diferencias, entre la tasa de eventos cardíacos y trombosis definitiva a los 6 y 12 meses de seguimiento, en pacientes tratados con *stents* metálicos liberadores de fármacos (everolimus: XIENCE V®/ PROMUS® y sirolimus: CYPHER™ en el 25% de los pacientes) en los

que se empleó doble terapia (ASS y clopidogrel) durante 6 (retirada del clopidogrel a partir de 6 meses) o 12 meses (61).

La tasa de mortalidad, IAM, ictus y trombosis tardía a 24 meses fue similar en pacientes tratados con *stents* metálicos liberadores de fármacos (everolimus-XIENCE V®, paclitaxel-TAXUS™ y zotarolimus-Endeavor®) y metálicos, independientemente de la duración de la doble antiagregación (ASS y clopidogrel), 6 o 24 meses, aunque el riesgo de sangrado fue mayor en el grupo en el que se empleó la terapia de 24 meses (62). En un análisis estratificado por tipo de *stent*, de los resultados del ensayo anterior, concluyeron que la duración de la terapia antiagregante debería seleccionarse en función del *stent* empleado. El *stent* Endeavor® presenta una menor tasa de eventos (muerte, IAM e ictus) cuando se emplean terapias de 6 meses, mientras que, en el resto, es preferible doble antiagregación prolongada (63).

En un ensayo clínico aleatorizado (RESET Trial) compararon una nueva terapia antiagregante de 3 meses de duración (*stent* liberador de zotarolimus Endeavor), frente a la estrategia habitual de 12 meses (*stent* liberador de zotarolimus RESOLUTE, de sirolimus CYPHER SELECT™, de everolimus XIENCE V®). La tasa de eventos cardíacos y trombosis del *stent* definitiva/probable a 1 año de seguimiento fue similar en ambos grupos. En análisis por subgrupos, se observó que los pacientes con síndrome coronario agudo (n: 301) presentaron una mayor tasa de revascularización del vaso diana, cuando emplearon el *stent* Endeavor® con doble agregación durante 3 meses, en comparación con la terapia convencional (5,4% vs. 0,4%; p: 0,04)(64). En un metaanálisis en que se incluyeron los ensayos anteriores, concluyeron que la doble agregación durante 24 meses no reduce el riesgo de mortalidad, IAM, trombosis e ictus, pero si incrementa el riesgo de hemorragia en comparación con terapias de corta duración (3-6 meses)(65).

Teniendo en cuenta que los *stents* BVS son dispositivos que liberan everolimus, cabe esperar que se comporten de igual modo a otros liberadores de fármaco. En las series revisadas, no mostraron un incremento de eventos cardíacos tras la retirada del clopidogrel a partir del año de seguimiento. El hecho de que no se registrase ningún caso de trombosis, puede hacernos pensar que, en este tipo de *stents*, la retirada del clopidogrel podría realizarse a los 6-12 meses, incluso una discontinuación temprana a los 3 meses. Debe tenerse en cuenta que estos dispositivos se han empleado en pacientes con enfermedad coronaria poco grave, que podría explicar la ausencia de eventos trombóticos. No obstante, sería necesario, un análisis por subgrupos con el objetivo de determinar el periodo mínimo que debe mantenerse la doble antiagregación tras la implantación de los *stents* biorreabsorbibles.

Respuesta vascular

Algunos de los autores de las series revisadas, sugieren que los *stents* BVS 1.1 posibilitan la recuperación de la actividad vasomotora endotelio-dependiente (responde a estímulos con Ach), sin embargo, no conocemos el significado clínico a medio y largo plazo.

La recuperación de la actividad vasomotora tras la implantación del *stent* BVS, podría deberse a la acción farmacológica del everolimus, o a una modificación de la composición de la placa. Verheye y cols (66) demostraron que el everolimus disminuye la formación del núcleo necrótico, grado de inflamación y trombosis, mientras que, otro trabajo, observó que los vasos con placas de alto contenido en núcleo necrótico y calcio denso presentan disfunción endotelial (67). Una de las series revisadas, objetivó que los segmentos distales del vaso con respuesta vasoconstrictora a Ach, presentaban mayor área de núcleo necrótico y calcio denso que segmentos con respuesta vasodilatadora ($p < 0,001$). Además, también observaron que el descenso de la ecogenicidad del armazón, a medida que éste se va degradando, está asociada a una respuesta vasodilatadora con Ach (37). Estos hallazgos sugieren que, la restauración de la actividad vasomotora en arterias tratadas con *stents* BVS puede deberse a la acción antiproliferativa del everolimus, el cambio de la composición de la placa que induce el armazón, o a la degradación del mismo, pero la evidencia disponible actualmente no permite confirmar cual o cuales de estos mecanismos subyacen en el proceso.

Shin y col (68) describieron una disfunción endotelial (respuesta vasoconstrictora a la Ach) en aquellos casos en los que se implantan *stents* metálicos liberadores de fármacos (sirolimus y paclitaxel). En otro estudio, encontraron que la utilización del *stent* parece incrementar la inflamación en el vaso dañado y en consecuencia la disfunción endotelial (69). En los *stents* BVS se ha observado una recuperación de la actividad vasomotora, lo cual puede deberse a que estos dispositivos no desencadenan la reacción inflamatoria descrita en *stents* metálicos liberadores de fármacos.

La cuestión pendiente de resolver es si esta recuperación de la actividad vasomotora, observada en aquellos vasos tratados con *stents* BVS, estaría asociada con una reducción de la progresión de la enfermedad (en consecuencia menos reintervenciones), debido a la recuperación de la capacidad de acomodación del vaso ante cambios en el flujo sanguíneo, tal y como sugieren algunos de los autores de las series revisadas.

6 Conclusiones

- La evaluación de la efectividad y seguridad de los *stents* biorreabsorbibles, en pacientes con cardiopatía isquémica debida a lesiones coronarias *de novo*, se ha realizado a partir de series de casos de reducido tamaño muestral con solapamiento de pacientes entre ellas.
- Los criterios de selección de pacientes de estos estudios fueron muy restrictivos en cuanto a las características de la lesión (se excluyeron oclusiones en bifurcaciones, lesiones ostiales, excesiva tortuosidad de los vasos, etc.), tipo de cardiopatía isquémica (60-70% con angina estable) y comorbilidades presentes (<20% de diabetes). Teniendo en cuenta las importantes limitaciones de la evidencia disponible, resulta difícil la elaboración de conclusiones firmes.
- Los dispositivos biorreabsorbibles analizados presentan una tasa de eventos cardíacos adversos asociados a isquemia (ID-MACE) del 7% a 1 año. No existen estudios que comparen la tasa de ID-MACE con otros *stents*. En estudios sobre los *stents* metálicos liberadores de everolimus se situó en torno al 6%.
- No se registró ningún caso de trombosis en *stents* BVS (alcanzó tasas inferiores al 2% en *stents* metálicos liberadores de everolimus en otros estudios).
- No fue necesario realizar revascularizaciones de la lesión diana en pacientes tratados con *stent* BVS 1.0, mientras que si fue precisa que en los que se implantó la versión 1.1 (3,6% a 1 año y 6% a los 2 años) (estudios sobre *stents* metálicos liberadores de everolimus mostraron una tasa de revascularización del 2% en el primer año de seguimiento y del 4% a los dos años).
- El empleo de los *stents* BVS posibilita la recuperación de la actividad vasomotora a partir de los 6 meses de implantación, cuando el armazón ya no ofrece resistencia mecánica (proceso reabsorción/integración), aunque se desconoce la relevancia clínica de este hecho.

7 Recomendaciones

Los *stents* biorreabsorbibles (BVS) parecen ser una técnica prometedora, sin embargo las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles no permiten realizar recomendaciones sólidas.

Teniendo en cuenta la evidencia de la que se dispone, la técnica debería emplearse bajo supervisión mediante un registro de casos con el objetivo de monitorizar la seguridad y efectividad de los *stents* BVS en el tratamiento de la cardiopatía isquémica debido a lesiones *de novo*, previa a la incorporación de forma generalizada de estos dispositivos en el Sistema Nacional de Salud.

La publicación de investigaciones en marcha tanto series de mayor tamaño muestral (ABSORB EXTEND) como ensayos clínicos aleatorizados (ABSORB II y ABSORB PHYSIOLOGY), en los cuales se compara los *stents* biorreabsorbible BVS 1.1 frente a *stents* liberadores de everolimus (XIENCE™, XIENCE V® y XIENCE PRIME®), aportarán mayor información sobre el tipo de pacientes que más podrían beneficiarse del empleo de los *stents* biorreabsorbibles. Se recomienda la actualización del presente informe cuando se publiquen los resultados de los ensayos clínicos mencionados anteriormente.

Sería necesaria la realización de estudios de coste-efectividad para valorar la incorporación de esta nueva tecnología a la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.

8 Bibliografía

1. de Dios Pérez S, Granda Nistal C, de Lagarde Sebastián M. Capítulo 22. Cardiopatía isquémica. En: Aguilar Rodríguez F, Bisbal Prado O, Gómez Cuervo C, de Lagarde Sebastián M, Maestro de la Calle G, Pérez-Jacoiste Asín MA, et al., eds. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica Hospital Universitario 12 de Octubre 7ª Edición. Madrid: Merck Sharp & Dohme Corp.; 2012.
2. Antman EM, Selwyn AP, Braunwald E, Loscalzo J. Capítulo 237. Cardiopatía isquémica HARRISON Principios de Medicina Interna (17ª Edición). 17ª ed.: The McGraw-Hill Companies; [citado feb 2013]. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/popup.aspx?aID=3733915&print=yes>.
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2006;27(11):1341-81.
4. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. Heart. 2010;96(14):1095-101.
5. Medrano Alberio MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: Revisión sistemática de la literatura. Rev Esp Salud Pública. 2006;80:5-15.
6. Díaz JF, De la Torre JM, Sabaté M, Goicolea J. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXI Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2011). Rev Esp Cardiol. 2012;65(12):1106-16.
7. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, R. L-F, Leal J, Gray A, et al. European Cardiovascular Disease Statistics [Internet]. Brussels: European Heart Network, European Society of Cardiology (ESC);

2012. [citado 15 jul 2013] Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.

8. Informe sobre la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular en España [Internet]: Sociedad Española de Cardiología; 2009 [citado 27 Ene 2011]. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/libros-multimedia/biblioteca-virtual/informe-de-la-enfermedades-cardiovascular-en-espana-2009/188-informe-sobre-la-tasa-de-mortalidad-por-enfermedad-cardiovascular-en-espana>.
9. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guía de práctica clínica sobre la revascularización miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1485.e1-e76.
10. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):574-651.
11. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
12. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
13. Serruys P, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
14. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-

metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-91.

15. Akin I, Hochadel M, Abdel-Wahab M, Senges J, Richardt G, Schneider S, et al. Clinical outcomes of different first- and second-generation drug-eluting stents in routine clinical practice: results from the prospective multicenter German DES.DE registry. *Clin Res Cardiol*. 2013.
16. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33(5):606-13.
17. Räber L, Jüni P, Nüesch E, Kalesan B, Wenaweser P, Moschovitis A, et al. Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(21):2143-51.
18. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C, et al. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:543-54.
19. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Kelbaek H, Tilsted HH, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2010;375:1090-9.
20. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1663-74.
21. De la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartín M, Pinar E, et al. ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de stents farmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):986-90.
22. De la Torre Hernández JM, Alfonso F, Gimeno F, Diarte JA, Lopez-Palop R, Pérez de Prado A, et al. ESTROFA-2 Study Group. Thrombosis

of second-generation drug-eluting stents in real practice results from the multicenter Spanish registry ESTROFA-2 (Estudio Español Sobre Trombosis de Stents Farmacoactivos de Segunda Generacion-2). JACC Cardiovasc Interv. 2010;3(9):911-9.

23. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW, RESOLUTE All Comers investigators. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. Lancet. 2011;377(9773):1241-7.
24. von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. J Am Coll Cardiol. 2012;59(15):1350-61.
25. Muramatsu T, Onuma Y, Zhang YJ, Bourantas CV, Kharlamov A, Diletti R, et al. Avances en el tratamiento mediante intervencion coronaria percutánea: el *stent* del futuro. Rev Esp Cardiol 2013:De próxima aparición.
26. Abbott Receives CE Mark Approval for World's First Drug Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold for Treatment of Coronary Artery Disease. [internet]. Illinois: Abbott; 2011 [citado diciembre 2012]. Disponible en: <http://www.abbott.com/news-media/press-releases/2011Jan10.htm>
27. Abbott Announces International Launch of the Absorb™ Bioresorbable Vascular Scaffold. [internet]. Illinois: Abbott; 2012 [citado dic 2012]. Disponible en: <http://www.abbott.com/news-media/press-releases/abbott-announces-international-launch-of-the-absorb-bioresorbable-vascular-scaffold.htm>
28. Servicio Gallego de Salud. Empresa. Búsqueda de expedientes [Internet]. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Servicio Gallego de Salud;2012 [citado 24 jul 2013]. aprox. 3 pantallas. Disponible en: http://www.sergas.es/Cadmo_Web/ListadoContrataciones.aspx?IdPaxina=70003&seccion=0&Seleccion=Expedientes&CodExpediente=Mi-SER1-12-014

29. Network SIG. SIGN 50: A guideline developer's handbook [internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008 [citado abr 2011]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
30. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373(9667):897-910.
31. Onuma Y, Serruys PW, Ormiston JA, Regar E, Webster M, Thuesen L, et al. Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2010;6(4):447-53.
32. Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA, Thuesen L, Miquel-Hebert K, Serruys PW. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2012;7(9):1060-1.
33. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1578-88.
34. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, et al. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):620-32.
35. Smits P. Evaluation of the Absorb Everolimus Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold (Absorb BVS) in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions: 3 year Clinical Results of the ABSORB Cohort B1 Trial [internet]. 2012 [citado feb 2013]. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/>
36. Bartorelli AL. ABSORB EXTEND: An Interim Report on the 12-Month Clinical Outcomes from the First 250 Patients Registered in TCT [internet]. Miami, Florida; 2012 [citado feb 2013]. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/>

37. Brugaletta S, Heo JH, Garcia-Garcia HM, Farooq V, van Geuns RJ, de Bruyne B, et al. Endothelial-dependent vasomotion in a coronary segment treated by ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system is related to plaque composition at the time of bioresorption of the polymer: indirect finding of vascular reparative therapy? *Eur Heart J*. 2012;33(11):1325-33.
38. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Diletti R, Garg S, Onuma Y, Gogas BD, et al. A comparative assessment by optical coherence tomography of the performance of the first and second generation of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *Eur Heart J*. 2011;32(3):294-304.
39. Brugaletta S, Gomez-Lara J, Serruys PW, Farooq V, van Geuns RJ, Thuesen L, et al. Serial in vivo intravascular ultrasound-based echogenicity changes of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold during the first 12 months after implantation insights from the ABSORB B trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(12):1281-9.
40. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, de Bruyne B, Regar E, Dudek D, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation*. 2010;122(22):2301-12.
41. Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Diletti R, Gomez-Lara J, Garg S, Onuma Y, et al. Comparison between the first and second generation bioresorbable vascular scaffolds: a six month virtual histology study. *EuroIntervention*. 2011;6(9):1110-6.
42. Gogas BD, Serruys PW, Diletti R, Farooq V, Brugaletta S, Radu MD, et al. Vascular response of the segments adjacent to the proximal and distal edges of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: 6-Month and 1-year follow-up assessment - A virtual histology intravascular ultrasound study from the first-in-man ABSORB cohort B trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(6):656-65.
43. Garg S, Serruys P, Onuma Y, Dorange C, Veldhof S, Miquel-Hébert K, et al. 3-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment

of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions). JACC Cardiovasc Interv. 2009;2(12):1190-8.

44. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA, et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. J Am Coll Cardiol. 2011;58(1):19-25.
45. Grube E, Chevalier B, Smits P, Džavík V, Patel TM, Mullasari AS, et al. The SPIRIT V study: a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4(2):168-75.
46. Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzyllo W, Manari A, Varenne O, et al. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. Circ Cardiovasc Interv. 2009;2(4):339-47.
47. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcomes with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patients selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Circulation. 1990;82:1193-202.
48. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. Lancet. 2010;375(9710):201-9.
49. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. Ann Intern Med. 2003;139:824-34.
50. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. J Am Coll Cardiol. 2007;49:643-56.
51. Mauri L, Orav J, Kuntz RE. Late Loss in Lumen Diameter and Binary Restenosis for Drug-Eluting Stent Comparison. Circulation. 2005;111:3435-42.

52. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001;103(23):2816-21.
53. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1283-8.
54. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1314-22.
55. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2051-7.
56. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials *Am J Med*. 2006;119:1056-61.
57. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356:1009-19.
58. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation*. 2008;118(11):1138-45.
59. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9852):1482-90.
60. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1374-82.
61. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation

of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125(3):505-13.

62. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125(16):2015-26.
63. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R, et al. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart J*. 2013;34(12):909-19.
64. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. RESET Investigators. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1340-8.
65. Cassese S, Byrne RA, Tada T, King LA, Kastrati A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3078-87.
66. Verheye S, Martinet W, Kockx MM, Knaapen MW, Salu K, Timmermans JP, et al. Selective clearance of macrophages in atherosclerotic plaques by autophagy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):706-15.
67. Lavi S, Bae JH, Rihal CS, Prasad A, Barsness GW, Lennon RJ, et al. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques. *Heart*. 2009;95(18):1525-30.
68. Shin D, Shin DI, Kim PJ, Seung KB, Kim DB, Kim MJ, et al. Drug-eluting stent implantation could be associated with long-term coronary endothelial dysfunction. *Int Heart J*. 2007 48(5):553-67.
69. Blum A, Schneider DJ, Sobel BE, Dauerman HL. Endothelial dysfunction and inflammation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94:1420-3.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Incluye las bases de datos HTA (*Health Technology Assessment*), DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*) y la NHSEED (*Economic Evaluation Database*).

#1. ((Drug Eluting Stents) OR (Drug Eluting Stent) OR (Drug-Eluting Stent) OR (Drug Coated Stents) OR (Drug-Coated Stent) OR EECSS OR EES)
#2. SDZ-RAD[TIAB] OR (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) OR (SDZ RAD) OR Certican OR (RAD 001) OR RAD001
#3. #1 AND #2

Bases de datos generales

MEDLINE (PubMed)

#1. (bioabsorbable OR BVS OR bioresorbable) AND ("Drug-Eluting Stents"[Mesh] OR "Drug Eluting Stents"[TIAB] OR "Drug Eluting Stent" [TIAB] OR "Drug-Eluting Stent"[TIAB] OR "Drug Coated Stents"[TIAB] OR "Drug-Coated Stent"[TIAB] OR EECSS[TIAB] OR EES[TIAB])
#2. "everolimus"[Substance Name] OR SDZ-RAD[TIAB] OR "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin"[TIAB] OR "SDZ RAD"[TIAB] OR Certican[TIAB] OR "RAD 001"[TIAB] OR RAD001[TIAB]
#3. #1 AND #2

EMBASE (Ovid)

#1. (bioabsorbable OR BVS OR bioresorbable) AND *drug eluting stent/ OR ("Drug Eluting Stents" or "Drug Eluting Stent").ti,ab. OR ("Drug Coated Stent" or "Drug-Coated Stent").ti,ab. OR (EECSS or EES).ti,ab.
#2. exp EVEROLIMUS/ OR (SDZ-RAD or "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin" or "SDZ RAD" or Certican or "RAD 001" or RAD001).ti,ab.
#3. #1 AND #2

ISI WOK (*Web of Knowledge*)

#1. TS=(bioabsorbable OR BVS OR bioresorbable) OR TI=(bioabsorbable OR BVS OR bioresorbable) AND Topic=(“Drug Eluting Stents” or “Drug Eluting Stent” OR “Drug Coated Stent” or “Drug-Coated Stent”) OR Title=(“Drug Eluting Stents” or “Drug Eluting Stent” OR “Drug Coated Stent” or “Drug-Coated Stent”) OR Topic=(EECSs or EES) OR Title=(EECSs or EES)
#2. Topic=(EVEROLIMUS OR SDZ-RAD or (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or (SDZ RAD) or Certican or (RAD 001) or RAD001) OR Title=(eVEROLIMUS OR SDZ-RAD or (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin) or (SDZ RAD) or Certican or (RAD 001) or RAD001)
#3. #1 AND #2

Bases de datos de ensayos clínicos en marcha

ClinicalTrials.gov y Current Controlled Trials

#1. (bioabsorbable OR BVS OR bioresorbable)
#2. (drug eluting stent OR “Drug Eluting Stents” or “Drug Eluting Stent”)
#3. (EVEROLIMUS OR SDZ-RAD or “40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin” or “SDZ RAD” or Certican or “RAD 001” or RAD001)
#1AND #2 AND #3

Anexo B. Nivel de evidencia científica y grado de recomendación SIGN

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos (EC) o EC de alta calidad con muy bajo riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, RS de EC o EC realizados con bajo riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, RS de EC o EC con alto riesgo de sesgo.
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como estudios de un caso, series de casos, etc.
4	Opinión de expertos.
Grado de recomendación	Tipo de estudio
A	Al menos un metanálisis, RS o EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana; o evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestran gran consistencia entre ellos; o extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.
C	Evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana y que demuestran gran consistencia entre ellos; o extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4 o extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Anexo C. Estudios que evalúan la seguridad y efectividad de los *stents* biorreabsorbibles BVS

Autor (año)/ procedencia	Características estudio	Características población	Resultados seguridad/efectividad				Conclusiones/ comentarios	Nivel de evidencia	
Dudek y cols (2012)(32)	Series de casos multicéntrica (ABSORB A). 27 pacientes. Dispositivo implantado: <i>stent</i> BVS versión 1.0. Seguimiento: 4 años. Objetivo: describir los resultados clínicos a 4 años.	Edad (media): 62 años. Comorbilidades: diabetes (4%), infarto de miocardio previo (3%), intervención coronaria previa (10%), hipertensión (60%) y hiperlipidemias (63%). Tipo de cardiopatía: angina estable (70%), angina inestable (27%) e isquemia silente (3%). Localización de la lesión: arteria descendente anterior (47%), arteria circunfleja (30%) y arteria coronaria derecha (23%).	Resultados clínicos				Conclusiones: Los pacientes proceden del estudio realizado por Serruys y cols (30)(2 años) y Onuma y cols (31)(3 años). Un paciente abandonó el estudio a los 6 meses de seguimiento pero sus datos clínicos estuvieron disponibles. Se produjeron dos muertes por causa no cardíaca: enfermedad de Hodgkin a los 888 días (seguimiento a 3 años) y perforación intestinal a los 706 días (seguimiento a 2 años).	3	
Polonia									
Países Bajos									
Dinamarca									
Bélgica									
Nueva Zelanda									
				4 años (n:29)	3,4				
				6 meses (n:30)	3,3*				
Eventos cardíacos adversos graves asociados a isquemia (ID-MACE)(%)				Con onda Q	0				
				Sin onda Q	3,4				
IAM (%)					0				
Revascularización lesión diana asociado a isquemia (ID-TLR)%					0				
Trombosis <i>stent</i> (%)					0				

Autor (año)/procedencia	Características estudio	Características población	Resultados seguridad/efectividad			Conclusiones/comentarios	Nivel de evidencia	
Omiston y cols (2012)(34)	Series de casos multicéntrica (ABSORB B). 101 pacientes. Dispositivo implantado: stent BVS versión 1.1. Seguimiento: 24 meses. Objetivo: presentar los resultados de respuesta vascular a los 6 y 24 meses de los stents BVS 1.1 en la cohorte B1 y los resultados clínicos a 24 meses de la cohorte B.	Edad (media±DS): 62±9 años.	Resultados clínicos (n: 101)			Conclusiones: - los stent BVS parecen ser seguros y eficaces (tasa reducida de ID-MACE y ningún caso de trombosis) pero se produjeron dos casos de reestenosis en el extremo proximal. - se observó un crecimiento de la neointima a partir de los 6 meses de seguimiento acompañado de una remodelación positiva de modo que se mantiene el diámetro del lumen. - la pérdida luminal tardía se incrementó significativamente de los 6 a los 24 meses. Comentarios: en la cohorte de 101 pacientes se produjeron 3 casos de ID-MACE en los 6 primeros meses, 4 casos (todos en los siguientes 30 días al procedimiento) y 2 casos entre los 12 y 24 meses.	3	
Países Bajos		Comorbilidades: diabetes (17%), IAM previo (25%), hipertensión (62%), hipercolesterolemia (78%) y fumador (17%).	Eventos cardíacos adversos graves asociados a isquemia (ID-MACE)(%)					
Bélgica		Localización de la lesión: descendente anterior (43%), arteria circumflexa (24%) y arteria coronaria derecha (34%).	IAM (n)	Con onda Q	24 meses			
Francia			Sin onda Q		9			
Dinamarca			Revascularización lesión diana asociado a isquemia (ID-TLR)(n)		0			
Suiza			Trombosis stent (%)		3			
Polonia								6
Nueva Zelanda								0
Australia		La doble terapia antiplaquetaria se mantuvo en el 98% de los pacientes a los 6 meses, 81,2% a los 12 meses y 24,8% a los 24 meses.						
EUA		Resultados angiográficos (n: 34)						
			Pérdida luminal tardía (mm) ¹		24 meses			
			Diámetro estenosis (%) (media) ²		0,27			
			Reestenosis binaria (%)		21±8			
			p: 0,005 vs. 6 meses (0,16±0,18); p: 0,13 vs. 6 meses (19±8); p<0,001 vs post-ICP (15±6).					
			Los resultados angiográficos a los 2 años estuvieron disponibles para 39 pacientes. Estos presentaron una pérdida luminal del 0,26±0,20 mm y una tasa de reestenosis binaria del 5,1% (2 casos de estenosis de novo significativa en el extremo proximal).					
			Resultados ultrasonografía intravascular (IVUS) (n: 33)					
			Área vaso (mm ²)(media) ¹		24 meses			
			Área armazón (mm ²)(media) ²		15,35±4,05			
			Área placa (mm ²)(media) ³		7,08±1,73			
			Área hiperplasia neointima (mm ²)(media) ⁴		8,49±2,89			
			Área lumen (mm ²)(media) ⁵		0,25±0,27			
			p<0,001 vs. 6 meses (14,44±3,82) y post-ICP (14,04±3,80) p<0,001 vs. 6 meses (6,42±1,17) y p: 0,003 vs. post-ICP (6,53±1,23) p<0,001 vs. 6 meses (8,08±2,87) y post-ICP (7,52±2,84) p<0,001 vs. 6 meses (0,08±0,13) p,0,01 vs. 6 meses (6,36±1,18) y no significativo vs. post-ICP (6,53±1,24)					
			Resultados IVUS-histología virtual (n: 26)					
			Área calcio denso (%) ¹		24 meses			
			Área núcleo necrótico (%) ²		27,6±8,0			
			Hiperrecogenicidad (%) ³		31,1±4,5			
			p no significativo vs. 6 meses (29,8±10,5) y p: 0,05 vs. post-ICP (30,6±6,0) y post-ICP (30,8±8,0) p<0,05 vs. 6 meses (20,4±8,9) y post-ICP (25,3±10,4)					
			Resultados tomografía (OCT) (n: 23)					
			A los 2 años, el 1% de las estructuras se encontraron no recubiertas por epitelio (debido a malposición).					

Autor (año)/procedencia	Características estudio	Características población	Resultados seguridad/efectividad	Conclusiones/comentarios	Nivel de evidencia																		
Gogas y cols (2012)(42) Países Bajos Bélgica Francia Dinamarca Polonia Suiza Australia EUA Nueva Zelanda	Series de casos multicéntrica (ABSORB B). 101 pacientes (cohorte B1: 45 y cohorte B2: 56). Dispositivo implantado: stent BVS versión 1.1. Seguimiento: 6 meses (cohorte B1) y 12 meses (cohorte B2). Objetivo: conocer la respuesta vascular en un segmento de 5 mm del vaso en extremo proximal y distal del stent.	Edad (media±DS): 59±7,7 a 65±9,8 años. Comorbilidades: diabetes (17-23%), IAM previo (11-39%), hipertensión (68-74%), hipercolesterolemia (75-100%) y fumador (6-21%). Tipo de cardiopatía: angina estable (59-70%), angina inestable (13-21%) e isquemia silente (no se indica). Localización de la lesión: descendente anterior (23-53%), arteria circumfleja (20-30%) y arteria coronaria derecha (27-39%).	Resultados ultrasonografía intravascular (IVUS) <u>Extremo proximal</u> <table><tr><th>Δ área de sección transversal vaso (%)</th><th>6 meses (n: 45)</th><th>12 meses (n: 56)</th></tr><tr><td>-1,80*</td><td></td><td>-1,53</td></tr></table> *vs. postimplantación p<0,05 <u>Extremo distal</u> <table><tr><th>Δ área tejido fibroadiposo (%)</th><th>6 meses (n: 45)</th><th>12 meses (n: 56)</th></tr><tr><td>8,21</td><td>43,32*</td><td></td></tr><tr><th>Δ área estructura calcio denso (%)</th><td>44,09*</td><td>-20,57</td></tr></table> *p<0,05 El Δ área de sección transversal del vaso, del lumen y de la placa a 6 y 12 meses no fue estadísticamente significativo vs. postimplantación. A los 6 meses de seguimiento, no es posible diferenciar el armazón del stent BVS del vaso. No se observaron cambios significativos en el área del núcleo necrótico y el área del tejido fibroso.	Δ área de sección transversal vaso (%)	6 meses (n: 45)	12 meses (n: 56)	-1,80*		-1,53	Δ área tejido fibroadiposo (%)	6 meses (n: 45)	12 meses (n: 56)	8,21	43,32*		Δ área estructura calcio denso (%)	44,09*	-20,57	Conclusiones: La respuesta vascular tras un año de la implantación del stent biorresorbible BVS se observó una constricción en el extremo proximal y un incremento del tejido fibroadiposo en el distal, comportamiento similar a los stents metálicos liberadores de fármacos. Comentarios: Los cambios (Δ) en las variables fueron calculadas a partir del valor al seguimiento (6 o 12 meses)-valor postprocedimiento. Cada cohorte está dividida en dos subgrupos en función del extremo del vaso valorado. En las características de la población se indica el intervalo entre el que oscilan las variables evaluadas en los grupos.	3			
Δ área de sección transversal vaso (%)	6 meses (n: 45)	12 meses (n: 56)																					
-1,80*		-1,53																					
Δ área tejido fibroadiposo (%)	6 meses (n: 45)	12 meses (n: 56)																					
8,21	43,32*																						
Δ área estructura calcio denso (%)	44,09*	-20,57																					
Brugaletta y cols (2012)(37) Países Bajos España Bélgica Polonia Nueva Zelanda EUA	Series de casos multicéntrica (ABSORB A y B). 26 pacientes. Dispositivo implantado: stent BVS versión 1.0 y 1.1. Seguimiento: 1 (18 pacientes) y 2 años (8 pacientes). Objetivo: analizar la actividad vasomotora de arteria coronaria tras la implantación de stent BVS (test con acetilcolina (Ach) y nitroglicerina (NTG)). Análisis de la ecogenicidad y composición del tejido bajo el armazón.	Edad (media±DS): 62,84±9,08 años Comorbilidades: hipertensión (76,9%), hipercolesterolemia (73,1%), diabetes (15,4%), IAM previo (26,9%) y ICP previa (11,5%). Tipo de cardiopatía: angina estable (53,8%), inestable (26,9%) e isquemia silente (3,8%). Localización de la lesión: descendente anterior (57,7%), circumfleja (23,1%) y coronaria derecha (19,2%).	Resultados ultrasonografía intravascular <table><tr><th rowspan="2">Diámetro lumen (media) (mm)</th><th>Previo</th><th>Ach</th><th>NTG</th></tr><tr><td>12 meses</td><td>2,5±0,2</td><td>2,4±0,2</td></tr><tr><td>Armazón (stent)</td><td>24 meses</td><td>1,8±0,3</td><td>1,9±0,4*</td></tr><tr><td rowspan="2">Extremo distal</td><td>12 meses</td><td>2,2±0,3</td><td>2,3±0,3</td></tr><tr><td>24 meses</td><td>1,7±0,1</td><td>2±0,2*</td></tr></table> *vs. previo p<0,05 La respuesta vasodilatadora a Ach está relacionada con una reducción en la ecogenicidad del armazón (p<0,001). El incremento del diámetro lumen debido a la administración de NTG está asociado a la reducción de ecogenicidad del armazón (p: 0,03). Los vasos con vasoconstricción tras administración de Ach presentaron área del vaso (p: 0,03), carga de placa (estimación volumen placa. %/p: 0,018) y área núcleo necrótico (p: 0,006) superior a vasos con respuesta vasodilatadora. Los segmentos distales con respuesta vasoconstrictora a Ach presentaron una carga de placa, área de calcio denso, tejido fibroso y núcleo necrótico superior a segmentos con vasodilatación (p≤0,001).	Diámetro lumen (media) (mm)	Previo	Ach	NTG	12 meses	2,5±0,2	2,4±0,2	Armazón (stent)	24 meses	1,8±0,3	1,9±0,4*	Extremo distal	12 meses	2,2±0,3	2,3±0,3	24 meses	1,7±0,1	2±0,2*	Conclusiones: la distensión endotelial en vasos coronarios con stent BVS está relacionada con la carga de la placa y el núcleo necrótico al igual que los vasos coronarios sin stent. La reducción de la hiperecogenicidad parece estar asociada a la recuperación de la actividad vasomotora. El extremo distal del vaso presentó una respuesta vasomotora similar al armazón. Comentarios: en el extremo el diámetro del lumen se midió en 22 pacientes (14 a 12 y 8 a 24 meses). No se mostraron resultados diferentes para stents 1.0 y 1.1.	3
Diámetro lumen (media) (mm)	Previo	Ach	NTG																				
	12 meses	2,5±0,2	2,4±0,2																				
Armazón (stent)	24 meses	1,8±0,3	1,9±0,4*																				
Extremo distal	12 meses	2,2±0,3	2,3±0,3																				
	24 meses	1,7±0,1	2±0,2*																				

Autor (año)/ procedencia		Características estudio	Características población	Resultados seguridad/efectividad	Conclusiones/ comentarios	Nivel de evidencia		
Serruys y cols (2011)(33)	Países Bajos	Serie de casos multicéntrica (ABSORB B). 56 pacientes (57 lesiones). Dispositivo implantado: stent BVS versión 1.1. Seguimiento: 12 meses. Objetivo: demostrar que la inhibición de la retracción del armazón al inicio que se consigue con el stent BVS 1.1 se mantiene en el tiempo.	Edad (media±SD): 60±8 años. Comorbilidades: diabetes (20%), hipertensión (64%), hiperlipidemia (66%), IAM previo (16%) y intervención arterias coronarias previas (4%). Tipo de cardiopatía: no se indica. Localización de la lesión: descendente anterior (47%), circumflexa (21%) y arteria coronaria derecha (32%).	Resultados clínicos	Conclusiones: los resultados confirman que se produce una retracción a corto plazo, debido a la reestenosis, pero la estructura del armazón se mantiene a 12 meses. Comentarios: Los resultados angiográficos se refieren al segmento del vaso donde está el stent. En los extremos proximal y distal también se observaron cambios significativos, excepto en el diámetro de la estenosis. Los vasos sometidos al test de metterlogometrina (Met) (n: 13) y Ach (n: 19) experimentaron un descenso del diámetro del lumen (mm)(media) a los 12 meses que fue significativo solo con Met.	3		
Polonia	Francia		Mortalidad (n)	Perioperatoria 12 meses		0		
Bélgica	Dinamarca		IAM (n)*			0		
Suiza	Nueva Zelanda		Revascularización lesión diana asociado a isquemia (ID-TLR)(n)	2		2		
Australia	EUA		Eventos cardíacos adversos graves (MACE)(%)(n)	7,1 (4/56)				
*Un caso de IAM se produjo durante el procedimiento y otro a los 18 días.				Resultados angiográficos				
				Diámetro lumen mínimo (mm) (media±DS)*		Pre-procedimiento	1,1±0.2	
						Post-procedimiento 12 meses	2,3±0.2	
				Diámetro estenosis (%)*		Pre-procedimiento	2±0.32	
						Post-procedimiento 12 meses	59±9	
				Diámetro vaso referencia (mm) (media±DS)*	Pre-procedimiento	15±6		
					Post-procedimiento 12 meses	20±5		
				Reestenosis binaria 12 meses (%)	Pre-procedimiento	2,6±0.2		
					Post-procedimiento 12 meses	2,7±0.2		
				Pérdida luminal tardía 12 meses (mm)	3,5 (2/56 pacientes)	2,5±0.3		
					0,22 (0,06-0,41)			
				*post-procedimiento vs. 12 meses, p<0.001				
				Resultados ultrasonografía intravascular (n: 54)				
				Área vaso (mm²) (media)	Post-procedimiento 12 meses	13,5 (12,2-15,1)		
					Post-procedimiento 12 meses	14,6±3,1		
				Área armazón (mm²) (media)	Post-procedimiento 12 meses	6,3±0,9		
					Post-procedimiento 12 meses	6,3±0,98		
				Área placa (mm²)	Post-procedimiento 12 meses	7,2 (6,3-8,9)		
					Post-procedimiento 12 meses	8,30±2,3		
				La ecogenidad del armazón fue de 23,51±8,57% al inicio y de 18,25±7,19% a los 12 meses (reducción 19,7%, p<0,001)				
				Resultados ultrasonografía intravascular-histología (n: 48)				
				Área tejido fibroso (%)*	Post-procedimiento 12 meses	32,1		
					Post-procedimiento 12 meses	40,94		
				Área tejido fibroadiposo (%)*	Post-procedimiento 12 meses	2,5		
					Post-procedimiento 12 meses	4,0		
				Área calcio denso (%)*	Post-procedimiento 12 meses	30,17		
					Post-procedimiento 12 meses	24,37		
				Área núcleo necrótico (%)*	Post-procedimiento 12 meses	32,76		
					Post-procedimiento 12 meses	30,26		

p<0,001

*p<0,001

Autor (año)/procedencia		Características estudio		Características población				Resultados seguridad/efectividad			Conclusiones/comentarios	Nivel de evidencia	
Brugaletta y cols (2011)(39)	Países Bajos	Serie de casos multicéntrica (ABSORB B)	63 pacientes	-cohorte B1: 28	-cohorte B2: 35	Edad (años) (media±DS)	B1	B2	Resultados de ultrasonografía intravascular			Conclusiones: la disminución de la hiperecogenicidad es menor que en los stent BVS 1.0 lo que confirman una tasa de degradación más lenta en esta segunda generación	3
España						Diabetes (%)	18	20	Cohorte B1			Comentarios:	
Dinamarca						Hipertensión (%)	61	74					
Francia						Hipercoles-terolemia (%)	93	66	Área armazón (mm) (media±DS)*	Postimplantación 6 meses	6,6±1,1		
Suiza						IAM previo (%)	36	15	Área placa (mm) (media±DS)*	Postimplantación 6 meses	6,4±1,0		
Bélgica						Intervención coronaria previa (%)	18	14			7,8±2,9		
Polonia											8,3±2,8		
Nueva Zelanda									*p<0,05; el área del vaso permanece constante				
Australia									Cohorte B2				
EUA									Área placa (mm) (media±DS)*	Postimplantación 12 meses	7,9±2,8	8,4±2,6	
*p<0,02; el área del lumen, armazón y vaso permanecen constante													
Análisis de ecogenicidad													
Cohorte 1													
Hiper-ecogenicidad (%)*													
Postimplantación 6 meses													
22,6±9,8													
17,4±6,6													
Cohorte 2													
Hiper-ecogenicidad (%)*													
Postimplantación 12 meses													
23,5±8,5													
18,2±7,1													
*p<0,001													
Se encontraron descensos similares en la hiperecogenicidad en segmentos proximal, medio o distal del vaso.													

Autó (año)/ procedencia	Características estudio	Características población				Resultados seguridad/efectividad				Conclusiones/ comentarios	Nivel de evidencia	
Brugaletta y cols (2011)(41) Países Bajos Dinamarca Francia Suiza Bélgica Polonia Nueva Zelanda Australia	Serie de casos multicéntrica (ABSORB A y B) 60 pacientes -cohorte A: 28 -cohorte B: 32 Dispositivo implantado: stent BVS revisión 1.0 (cohorte A) y 1.1 (cohorte B) Seguimiento: 6 meses Objetivo: comparar los cambios en composición de placa coronaria y su relación con los cambios en área de la membrana elástica externa tras la implantación de BVS 1.0 y 1.1	Características		A	B	Resultados ultrasonografía intravascular				Conclusiones: la estabilidad en la señal de la ultrasonografía en el stent BVS 1.1 (mantiene constante la composición de la placa) sugiere una mayor integridad mecánica a 6 meses de estos frente a versión 1.0 Comentarios: - en 15 pacientes de cohorte A con reducción del área membrana externa a 6 meses presentaron una menor área núcleo necrótico (p: 0,017). No se encontraron diferencias en el calcio denso. - en 16 pacientes de cohorte B con reducción del área membrana externa a 6 meses presentaron una menor área núcleo necrótico y calcio denso (p: 0,007 y p<0,001 respectivamente)	3	
		Edad (años) (media±DS)		62±9	62,8±10	Cohorte A						
		Diabetes (%)		3,6	15,6	Área calcio denso (mm²) (media±DS)		Postimplantación 6 meses	1,07±0,5			
		Hipertensión (%)		57,1	59,3	Área núcleo necrótico (mm²) (media±DS)*		Postimplantación 6 meses	0,85±0,5			
		Hipercolesterolemia (%)		63	87,5	Área membrana elástica externa (mm²) (media±DS)		Postimplantación 6 meses	1,7±1,03			
		IAM previo (%)*		3,5	37,5				1,36±0,9			
		Intervención coronaria previa (%)		3,6	6,2				14,1±3,5			
									13,9±3,3			
						Cohorte B						
		Tipo de cardiopatía		A	B	Área calcio denso (mm²) (media±DS)		Postimplantación 6 meses	1,08±0,7			
		Angina estable (%)		67,9	68,7	Área núcleo necrótico (mm²) (media±DS)		Postimplantación 6 meses	1,18±0,6			
		Angina inestable (%)		28,6	15,6				1,8±1,1			
		Isquemia silente (%)		3,6	0				1,9±0,9			
		Localización de la lesión		A	B	Área membrana elástica externa (mm²) (media±DS)		Postimplantación 6 meses	14,1±3,7			
		Descendente anterior izquierda (%)		50	37,5				14,2±3,7			
		Circunfleja izquierda (%)		28,6	25							*p<0,05
Arteria coronaria derecha (%)		21,4	37,5	No se encontraron diferencias entre las cohortes en la composición de la placa post-stent BVS; pero si se observó una mayor área núcleo necrótico y calcio denso a 6 meses en cohorte B (p<0,05).								
								p<0,01				

Autor (año)/procedencia		Características estudio		Características población				Resultados seguridad/efectividad				Conclusiones/comentarios		Nivel de evidencia
Gómez-Lara y cols (2011)(38) Países Bajos Bélgica Suiza Australia		Serie de casos multicéntrica (ABSORB A y B) 24 pacientes -cohorte A: 12 -cohorte B: 12 Dispositivo implantado: stent BVS versión 1.0 (cohorte A) y 1.1 (cohorte B) Seguimiento: 6 meses Objetivo: evaluar la diferencias en la retracción tardía, respuesta de pared de arteria (neointima), y proceso de reabsorción tras la implantación de los stent BVS 1.0 y 1.1		Características		A	B	Resultados angiográficos				Conclusiones: La hiperplasia de la neointima y la retracción tardía a los 6 meses de seguimiento fue menor en <i>stent</i> BVS 1.1 lo que puede deberse a que su estructura se preservó Comentarios: Mediante ultrasonografía intravascular también se observó un descenso significativo en el área luminal media en la cohorte A y B, pero no se encontraron diferencias entre ambas.		3
				Edad (años) (media±DS)		62±9	62,8±10	Diámetro vaso referencia (mm) (media±DS)						
				Diabetes (%)		8,3	8,3							
				Hipertensión (%)		50	58,3							
				Hipercolesterolemia (%)		72,7	100							
				IAM previo (%)*		8,3	41,7	Diámetro luminal mínimo (mm) (media±DS)						
				Intervención coronaria previa (%)		16,7	25							
				Tipo de cardiopatía		A	B	Área luminal (mm²) (media±DS) ¹						
				Angina estable o silente (%)		91,7	75							
				Angina inestable (%)		8,3	25	Área colocación incorrecta <i>stent</i> (mm²) (media)						
Localización de la lesión		A	B											
Descendente anterior izquierda (%)		33,3	50	La hiperplasia de la neointima (área y grosor neointima) y la obstrucción en el interior del armazón a 6 meses fue significativamente mayor en pacientes con <i>stent</i> BVS 1.0 (p<0.001) Cambios en la estructura <i>stent</i> Postimplantación: el 100% de los <i>stent</i> BVS 1.0 y 1.1 mantienen la estructura. A los 6 meses de seguimiento: - <i>Stent</i> BVS 1.0: 29,7% la estructura polimérica se encuentran abierta, 51,4% disuelta-clara, 16% disuelta-oscura y 2,9% preservada-oscura - <i>Stent</i> BVS 1.1: 100% mantienen la estructura (preservada-opaca) Los armazones no recubiertos fueron menos frecuentes en <i>stent</i> BVS 1.0 vs. 1.1 (p<0,01)										
Circunfleja izquierda (%)		50	16,7											
Arteria coronaria derecha (%)		16,7	33,3											

Autor (año)/ procedencia	Características estudio	Características población	Resultados seguridad/efectividad	Conclusiones/ comentarios	Nivel de evidencia																								
Serruys y cols (2010) Países Bajos, Bélgica, Polonia, Dinamarca, Francia, Suiza y Australia.	Serie de casos multicéntrica (ABSORB B) 45 pacientes Dispositivo implantado: stent BVS versión 1.1 (cohorte B) Seguimiento: 6 meses (183±9 días). Objetivo: describir los resultados de la segunda generación de stents biorreabsorbibles BVS 1.1 a 6 meses.	Edad (media±DE): 65±9 años. Comorbilidades: diabetes (13%), infarto de miocardio previo (36%), intervención coronaria previa (9%), tratamiento antihipertensivo (60%) y tratamiento hiperlipidemias (93%). Tipo de cardiopatía: angina estable, angina inestable e isquemia silente (no se indica el porcentaje de pacientes de cada cardiopatía). Localización de la lesión: arteria descendente anterior (38%), arteria circunfleja (27%) y arteria coronaria derecha (36%).	Resultados clínicos: La implantación de los stents se realizó con éxito en todos los pacientes. Ningún caso de reestenosis binaria en el esqueleto del stent. Resultados angiográficos (42 pacientes) <table><tr><th></th><th>Post- ICP media (DE)</th><th>6 meses media (DE)</th></tr><tr><td>Diámetro de referencia del vaso (mm)</td><td>2,72 (0,40)</td><td>2,60 (0,40)</td></tr><tr><td>Diámetro luminal mínimo vaso (mm)</td><td>2,32 (0,28)</td><td>2,13 (0,29)</td></tr><tr><td>Pérdida luminal tardía (mm)</td><td>---</td><td>0,11 (0,28)</td></tr></table> Resultados ultrasonografía IVUS (37 pacientes) <table><tr><th></th><th>Post- ICP media (DE)</th><th>6 meses media (DE)</th></tr><tr><td>Área del vaso (mm²)</td><td>14,22 (3,75)</td><td>14,49 (3,67)</td></tr><tr><td>Área del lumen (media)(mm²)</td><td>6,60 (1,22)</td><td>6,37 (1,12)*</td></tr><tr><td>Área hiperplasia neointima (mm²)</td><td>-----</td><td>0,08 (0,13)</td></tr></table> *p<0,05 No se producen cambios significativos en la composición del área de la placa.		Post- ICP media (DE)	6 meses media (DE)	Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,72 (0,40)	2,60 (0,40)	Diámetro luminal mínimo vaso (mm)	2,32 (0,28)	2,13 (0,29)	Pérdida luminal tardía (mm)	---	0,11 (0,28)		Post- ICP media (DE)	6 meses media (DE)	Área del vaso (mm²)	14,22 (3,75)	14,49 (3,67)	Área del lumen (media)(mm²)	6,60 (1,22)	6,37 (1,12)*	Área hiperplasia neointima (mm²)	-----	0,08 (0,13)	Conclusiones: esta segunda generación de dispositivos biorreabsorbibles permiten una revascularización adecuada de los vasos coronarios y previene la reestenosis. Además se produce una retracción del vaso a 6 meses menor (reducida hiperplasia) que versión anterior y no induce cambios en la composición de la placa. Comentarios: fue necesaria la implantación de stent de rescate en tres pacientes. Al mes de seguimiento, en un paciente, la tomografía de coherencia óptica mostró discontinuidades en el esqueleto del stent y fue tratado con un stent metálico liberador de everolimus (XIENCE V®).	3
	Post- ICP media (DE)	6 meses media (DE)																											
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,72 (0,40)	2,60 (0,40)																											
Diámetro luminal mínimo vaso (mm)	2,32 (0,28)	2,13 (0,29)																											
Pérdida luminal tardía (mm)	---	0,11 (0,28)																											
	Post- ICP media (DE)	6 meses media (DE)																											
Área del vaso (mm²)	14,22 (3,75)	14,49 (3,67)																											
Área del lumen (media)(mm²)	6,60 (1,22)	6,37 (1,12)*																											
Área hiperplasia neointima (mm²)	-----	0,08 (0,13)																											
Onuma y cols (2010) Nueva Zelanda, Países Bajos, Polonia y Dinamarca	Serie de casos multicéntrica (ABSORB A) 30 pacientes Dispositivo implantado: stent BVS versión 1.0 (cohorte A) Seguimiento: 1100 días (706-1129) = 3 años. Objetivo: registrar los resultados a 3 años de la primera cohorte tratada con stent BVS (cohorte A).	Los pacientes incluidos en este estudio fueron los mismos que los incluidos en el estudio Serruys y cols, 2009.	A los 3 años de seguimiento, no se produjeron nuevos eventos adversos asociados a isquemia (solo se produjo un IM sin onda Q a los 46 días tras el procedimiento) ni episodios de trombosis. Se produjeron dos muertes por causa no cardíaca: enfermedad de Hodgkin a los 888 días (seguimiento de 3 años) y perforación intestinal a los 706 días (seguimiento a 2 años).	Conclusiones: los resultados clínicos a 3 años han demostrado una baja tasa de ID-MACE sin ninguna complicación tardía como la trombosis. Comentarios: A los 3 años de seguimiento, se obtuvieron resultados clínicos para 29 pacientes. Un paciente abandonó el estudio.	3																								

Autor (año)/procedencia		Características estudio		Características población		Resultados seguridad/efectividad		Conclusiones/comentarios		Nivel de evidencia
Serruys PW y cols (2009)(30) Nueva Zelanda, Países Bajos, Polonia y Dinamarca		Serie de casos multicéntrica (ABSORB A) 30 pacientes Dispositivo implantado: <i>stent</i> BVS versión 1.0 (cohorte A) Seguimiento: 740,9 días (707-800) ≈2 años. Objetivo: registrar los resultados de angiografía e IVUS-histología virtual a 6 y 24 meses y resultados clínicos a 2 años.		Edad (media): 62 años. Comorbilidades: diabetes (4% pacientes), infarto de miocardio previo (3%), intervención coronaria previa (10%), tratamiento antihipertensivo (60%) y tratamiento hiperlipidemias (63%). Tipo de cardiopatía isquémica: angina estable (70% pacientes), angina inestable (27%) e isquemia silente (3%). Localización de la lesión: arteria descendente anterior izquierda (47% pacientes), arteria circumfleja izquierda (30%) y arteria coronaria derecha (23%).		Resultados clínicos		Conclusiones: a los 2 años de la implantación el <i>stent</i> fue reabsorbido, se recuperó la actividad vasomotora, no se produjeron casos de reestenosis y fue clínicamente seguro (ningún caso de trombosis). Comentarios: A los 12 y 18 meses de seguimiento los resultados clínicos estuvieron disponibles para 29 pacientes, ya que 1 paciente abandonó el estudio. A los 2 años de seguimiento un paciente falleció por causa no cardíaca (perforación intestinal).		3
						IAM con onda Q				
						IAM sin onda Q				
						Revascularización de lesión diana asociada a isquemia (ID-TLR)				
						Eventos cardíacos adversos graves asociados a isquemia (ID-MACE)*				
						Trombosis <i>stent</i>				
Resultados angiográficos				Post-ICP n: 26		6 meses n:26		2 años n:19		
		Reestenosis binaria (%) ⁽ⁿ⁾		----		11 (3)*		0		
		Pérdida luminal tardía (mm) (media±DE)		-----		0,43 (0,37)		0,48 (0,28)		
Resultados ultrasonografía (IVUS)+ histología virtual				Post-ICP n:25		6 meses n:25		2 años n:18		
		Área del vaso (mm²) (media±DE)		13,49 (3,74)		13,79 (3,84)		12,75 (3,43)		
		Área del lumen (mm²) (media±DE)		6,04 (1,12)		5,19¹ (1,33)		5,47² (2,11)		
		Área placa (mm²) (media±DE)		7,44 (2,83)		8,60¹ (2,85)		7,10² (2,02)		
		Ecogenicidad (%) ^(media±DE) (análisis por intención a tratar)		18,5 (9,1)		10,3 (7,6)¹		7,7 (6,5)²		

*p<0,05 post-ICP vs. 6 meses

¹p<0,05 6 meses vs. 2 años

Anexo D. Artículos excluidos

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Sarno G, Bruining N, Onuma Y, Garg S, Brugaletta S, De Winter S, et al. Morphological and functional evaluation of the bioresorption of the bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold using IVUS, echogenicity and vasomotion testing at two year follow-up: a patient level insight into the ABSORB A clinical trial. <i>Int J Cardiovasc Imaging</i> . 2012; 28 (1): 51-8.	Tamaño muestral inferior a 10 pacientes (n: 9).
Farooq V, Gomez-Lara J, Brugaletta S, Gogas BD, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, et al. Proximal and distal maximal luminal diameters as a guide to appropriate deployment of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: A Sub-Study of the ABSORB Cohort B and the On-Going ABSORB EXTEND Single Arm Study. <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> . 2012; 79(6): 880-8.	No recoge ninguna variable final (tasa de IAM, MACCE, mortalidad, etc.) o intermedia.
Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrie D, et al. Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2012; 59(15): 1362-70.	Se evalúa otro stent biorreabsorbible (SYNERGY).
Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Garg S, Gomez-Lara J, Diletti R, Onuma Y, et al. Temporal changes of coronary artery plaque located behind the struts of the everolimus eluting bioresorbable vascular scaffold. <i>Int J Cardiovasc Imaging</i> . 2011; 27(6):859-66.	Los pacientes están incluidos en otro estudio de Brugaletta y cols (2011).
Diletti R, Onuma Y, Farooq V, Gomez-Lara J, Brugaletta S, van Geuns RJ, et al. 6-month clinical outcomes following implantation of the bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold in vessels smaller or larger than 2.5 mm. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2011 12;58(3):258-64	Análisis retrospectivo.
Gomez-Lara J, Radu M, Brugaletta S, Farooq V, Diletti R, Onuma Y, et al. Serial analysis of the malapposed and uncovered struts of the new generation of everolimus-eluting bioresorbable scaffold with optical coherence tomography. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> . 2011 Sep;4(9):992-1001	Análisis retrospectivo.
Onuma Y, Serruys PW, Gomez J, de Bruyne B, Dudek D, Thuesen L, et al. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioresorbable everolimus-eluting coronary scaffolds (revision 1.0 and 1.1) and the metallic everolimus-eluting stent. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> . 2011; 78(1): 3-12.	Análisis retrospectivo. Los <i>stents</i> BVS se comparan con metálicos (cohorte histórica).
Gomez-Lara J, Brugaletta S, Farooq V, Van Geuns RJ, De Bruyne B, Windecker S, et al. Angiographic geometric changes of the lumen arterial wall after bioresorbable vascular scaffolds and metallic platform stents at 1-year follow-up. <i>JACC: Cardiovascular Interventions</i> . 2011; 4(7): 789-99	Análisis retrospectivo. Los <i>stents</i> BVS se comparan con metálicos (cohorte histórica).
Gomez-Lara J, Brugaletta S, Farooq V, Onuma Y, Diletti R, Windecker S, et al. Head-to-head comparison of the neointimal response between metallic and bioresorbable everolimus-eluting scaffolds using optical coherence tomography. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> . 2011; 4(12): 1271-80	Análisis retrospectivo. Los <i>stents</i> BVS se comparan con metálicos (cohorte histórica).

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Gomez-Lara J, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Garg S, Regar E, De Bruyne B, et al. A comparison of the conformability of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds to metal platform coronary stents. JACC Cardiovasc Interv. 2010; 3(11): 1190-8.	Análisis retrospectivo. Los <i>stents</i> BVS se comparan con metálicos (cohorte histórica).
Sarno G, Onuma Y, Garcia Garcia HM, Garg S, Regar E, Thuesen L, et al. IVUS radiofrequency analysis in the evaluation of the polymeric struts of the bioabsorbable everolimus-eluting device during the bioabsorption process. Catheter Cardiovasc Interv. 2010; 75(6):914-8.	Tamaño muestral inferior a 10 pacientes (n: 8).
Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. Lancet. 2008; 371(9616): 899-907.	Resultados incluidos en estudio publicado posteriormente (Serruys y cols, 2009).
Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. Catheter Cardiovasc Interv. 2007; 69(1):128-31.	Estudio de un solo caso.

Anexo E. Clasificación AHA/ACC de lesiones coronarias

Lesiones Tipo A (éxito procedimiento elevado, 85%; riesgo bajo)	
Discreta (<10 mm de longitud)	
Concéntrica	
Fácilmente accesible	
Segmento no angulado <45°	
Contorno liso	
Poca o ninguna calcificación	
No oclusión total	
Localización no ostial	
No involucra una rama mayor	
No hay trombos presentes	
Lesiones Tipo B (éxito del procedimiento moderado, 60-85%; riesgo medio)	
Tubulares (10-20 mm de longitud)	
Excéntrica	
Moderada tortuosidad en sector proximal	
Moderadamente angulado 45-90°	
Contorno irregular	
Moderada o severa calcificación	
Oclusión total de menos de 3 meses	
Localización ostial	
Lesiones en bifurcación que requieren 2 guías	
Trombo presente	
Estas se subdividen en B1 cuando solo presentan una de las características y B2 cuando presentan dos o más.	
Lesiones Tipo C (éxito del procedimiento bajo, 60%; riesgo elevado)	
Difusas (>20 mm de longitud)	
Excesiva tortuosidad en el segmento proximal	
Segmentos extremadamente angulados >90°	
Oclusión total de más de 3 meses	
Imposibilidad de proteger las ramas laterales mayores	
Injertos venosos degradados con lesiones friables	

