

Artículo Original

Respuesta vascular tras implante de stents eluidores de biolimus A9 con polímero bioabsorbible y stents liberadores de everolimus con polímero durable. Resultados del análisis de tomografía de coherencia óptica del estudio randomizado BIOACTIVE

Daniel Chamie^{a,*}, Breno O. Almeida^b, Fábio Grandi^c, Evandro M. Filho^a, J. Ribamar Costa Jr.^a, Ricardo Costa^a, Rodolfo Staicoa, Dimytri Siqueira^a, Fausto Feres^a, Luiz Fernando Tanajura^a, Marinella Centemero^a, Áurea J. Chaves^a, Andrea Abizaid^a, Amanda G.M.R. Sousa^a, Alexandre Abizaid^a

^a Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

^c Cardiovascular Research Center, São Paulo, SP, Brasil

Informaciones sobre el artículo

História del artículo:

Recibido el 1 de diciembre de 2014

Aceptado el 8 de febrero de 2015

Palabras clave:

Stents farmacológicos

Tomografía de coherencia óptica

Intervención coronaria

percutánea

Resumen

Introducción: En el estudio BIOACTIVE, evaluamos las respuestas vasculares tras implante del stent liberador de biolimus A9 (SEB; BioMatrix[®]) y el stent de everolimus (SEE; XIENCE V[®]). Presentamos el análisis de tomografía de coherencia óptica (OCT) 6 meses después de la intervención.

Métodos: Los pacientes fueron randomizados para tratamiento con SEB (n = 22) o SEE (n = 18). El endpoint primario fue la frecuencia de *struts* no cubiertos y mal apostados por la OCT.

Resultados: La OCT se realizó en 26 pacientes (SEB: n = 15; SEE: n = 11) y se analizaron 749 imágenes tomográficas y 7.725 *struts* del stent. Los SEB y SEE presentaron áreas lumbinales y de los stents semejantes. El área de hiperplasia neointimal, el espesor neointimal y el porcentual de obstrucción intra stent (8,44 ± 5,10% frente a 9,21 ± 6,36%; p = 0,74) fueron similares. Las tasas de *struts* no cubiertos (SEB: 2,10 ± 3,60% frente a SEE: 2,46 ± 2,15%; p = 0,77) y mal apostados (SEB: 0,48 ± 1,48% frente a SEE 0,44 ± 1,05%; p = 0,94) fueron bajas y semejantes. La frecuencia de *frames* con señales compatibles con infiltrado inflamatorio peri *strut* fue baja y similar entre SEB (15,53 ± 20,77%) y SEE (11,70 ± 27,51%; p = 0,68).

Conclusiones: Los stents farmacológicos de segunda generación SEB y SEE se mostraron igualmente eficientes en el sentido de lograr suprimir la formación neointimal a los 6 meses, con respuestas vasculares favorables. La frecuencia de *frames* con señales de infiltrado peri *strut* por paciente fue baja, y menor que la históricamente observada con los stents farmacológicos de primera generación.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este es un artículo Open Access bajo licencia de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Vascular response after implantation of biolimus A9-eluting stent with bioabsorbable polymer and everolimus-eluting stents with durable polymer. Results of the optical coherence tomography analysis of the BIOACTIVE randomized trial

abstract

Keywords:

Drug-eluting stents Tomography, optical coherence Percutaneous coronary intervention

Background: In BIOACTIVE study, we evaluated vascular responses after the implant of biolimus A9-eluting stent (BES; BioMatrixTM) and the everolimus-eluting stent (EES; XIENCE VTM). In this study, we present the optical coherence tomography analysis (OCT) 6 months post-intervention.

Methods: Patients were randomized to treatment with BES (n = 22) or EES (n = 18). The primary outcome was the frequency of non-covered, poorly positioned struts by OCT.

Results: OCT was performed in 26 patients (BES: n = 15; EES: n = 11) and 749 tomographic images and 7,725 stent struts were analyzed. BES and EES showed similar luminal and stent areas. Neointimal hyperplasia area, neointimal thickness and the percentage of in-stent obstruction (8.44 ± 5.10% vs. 9.21 ± 6.36%; p = 0.74) were similar. The rates of not covered struts (BES: 2.10 ± 3.60% vs. ESS: 2.46 ± 2.15%, p = 0.77) and pool

* Autor para correspondencia: Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500, Ibirapuera, CEP: 04012-180, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: daniel.chamie@gmail.com (D. Chamie).

La revisión por pares es de responsabilidad de la Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

positioned struts (BES: $0.48 \pm 1.48\%$ vs. EES $0.44 \pm 1.05\%$, $p = 0.94$) were similarly low. The frequency of frames with signs consistent with peri-strut inflammatory infiltrate was low and similar between BES ($15.53 \pm 20.77\%$) and EES ($11.70 \pm 27.51\%$; $p = 0.68$).

Conclusions: The second-generation drug-eluting stents BES and EES were equally effective at suppressing the neointimal formation after 6 months, with favorable vascular responses. The frequency of frames with peri-strut infiltrate signals per patient was low, and lower than that observed historically with first-generation drug-eluting stents.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los stents farmacológicos (SF), concebidos bajo el concepto de aplicar, de forma controlada, un agente antiproliferativo localmente en la pared vascular, cumplieron su objetivo primario de reducir la formación neointimal excesiva, comúnmente observada después de la angioplastia coronaria con balón e implante de stents metálicos no farmacológicos^{1,2} (SNF). La elevada eficacia antiproliferativa resultó en una importante reducción de las tasas de reestenosis y de la necesidad de nuevas revascularizaciones coronarias en una gran variedad de escenarios clínicos y anatómicos,³⁻⁸ elevando el implante de SF a la estrategia estándar de tratamiento durante procedimientos de intervención coronaria percutánea (ICP) en muchas regiones geográficas del mundo.

Sin embargo, el uso más generalizado de los SF y el tiempo más prolongado de seguimiento de los pacientes tratados con esta tecnología revelaron incidencias de trombosis tardía y muy tardía significativamente mayores a las observadas luego del implante de SNF.⁹⁻¹¹

Aunque la trombosis tardía/muy tardía de stents sea un fenómeno multifactorial, la cicatrización incompleta de los *struts* por atraso de la formación de la matriz celular y el endotelio funcionante, por las reacciones inflamatorias crónicas en la pared del vaso, el remodelado vascular y la mala aposiciones tardías adquiridas fueron demostradas luego del implante de las primeras generaciones de SF.¹²⁻¹⁶ De manera general, esos SF eran compuestos por plataformas metálicas de acero inoxidable con *struts* relativamente espesos, que liberaban altas dosis de sirolimus o paclitaxel, por medio de transportadores poliméricos durables distribuidos alrededor de toda su superficie metálica. En especial los polímeros durables de los SF de primera generación – en contacto con la pared del vaso – fueron asociados con reacciones locales de hipersensibilidad.¹²

Estos hallazgos motivaron el desarrollo de nuevos SF, con el objetivo de reducir la toxicidad en la pared vascular y aumentar la biocompatibilidad de esos dispositivos, pero sin pérdida de la eficacia antiproliferativa presentada por los SF de primera generación. En ese sentido, una serie de modificaciones fue implementada: plataformas con nuevas aleaciones metálicas; *struts* más finos; mejora de los sistemas de entrega; nuevos fármacos antiproliferativos; aplicación de menores dosis de fármacos; nuevas matrices poliméricas, más finas, mas biocompatibles, e incluso bioabsorbibles; aplicación dirigida del polímero solamente en las superficies abluminales de los *struts* de los stents; y acarreamiento y liberación de los fármacos por plataformas poliméricas, etc.¹⁷

En el estudio BIOACTIVE, nuestro objetivo fue evaluar las respuestas vasculares luego del implante de dos SF de segunda generación - BioMatrix® (liberador de biolimus A9 por medio de un polímero biodegradable) y XIENCE V® (liberador de everolimus por medio de un fluoropolímero durable y biocompatible), que incorporaron una o más de las características anteriormente mencionadas. Con tal propósito, utilizamos imágenes de tomografía de coherencia óptica

(OCT), que, por medio de imágenes tomográficas de alta resolución, permiten una precisa evaluación del proceso de reparación vascular tras el implante de stents coronarios.^{18,19} Presentamos aquí el análisis de OCT 6 meses después de la intervención.

Métodos

Diseño y población del estudio

El BIOACTIVE es un estudio de iniciativa de los investigadores, prospectivo, randomizado, realizado en dos centros (Instituto Dante Pazzanese de Cardiología y Hospital Santa Marcelina), localizados en São Paulo (SP), que apuntó a evaluar la respuesta vascular coronaria 6 meses después del implante de los SF de segunda generación BioMatrix® y XIENCE V®. El objetivo primario del estudio se compuso por la evaluación combinada de dos *endpoints* en el seguimiento de 6 meses: (1) evaluación de la función endotelial coronaria – cuantificada por la angiografía coronaria cuantitativa (QCA) por medio de las variaciones del diámetro luminal persistente (5 mm proximales y distales a los bordes del stent) entre los periodos de reposo, durante estimulación secuencial con marcapaso cardíaco y luego de la administración de nitroglicerina intracoronaria; y (2) cuantificación del porcentual de cobertura de los *struts* de los stents por medio de la OCT. Los objetivos secundarios consistieron en las evaluaciones de eficacia por medio de QCA, ultrasonido intracoronario (USIC) y OCT en el seguimiento invasivo de 6 meses.

Se incluyeron pacientes portadores de lesiones coronarias *de novo*, con longitud máxima de 20 mm, localizadas en las arterias coronarias nativas, con diámetro entre 3,0 y 3,5 mm. Se excluyeron pacientes diabéticos y aquellos tratados en las primeras 72 horas de un infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST. También se excluyeron pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2,0 mg/dL o clearance de creatinina estimado < 30 mL/min) o disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%). Los principales criterios angiográficos de exclusión fueron lesiones ostiales, bifurcaciones, en el tronco de la coronaria izquierda o con presencia de trombos o calcificación importante.

El estudio BIOACTIVE fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de las instituciones participantes, y todos los pacientes incluidos firmaron Término de Consentimiento Informado antes de la randomización.

Características de los stents investigados

El stent BioMatrix® (Biosensors International, Singapur) posee una plataforma de acero inoxidable, con *struts* de 120 µm de espesor, recubiertos por un *primer* durable (polyethylene C) con espesor de 10 µm y un polímero de ácido poliláctico (PLA) de 11 µm de espesor, distribuido solamente en la superficie abluminal de los *struts*.

Ese polímero acarrea el fármaco antiproliferativo biolimus A9 y está programado para realizar una liberación rápida inicial de cerca del 40% del fármaco. Posteriormente, es liberado con el restante del fármaco a lo largo de 6 a 9 meses. El polímero se degrada en gas carbónico y agua.

El stent XIENCE V® (Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos) está compuesto por una plataforma de cromo-cobalto, *con struts* de espesor fino (81 µm), recubiertos por un fluoropolímero durables y altamente biocompatible, distribuido alrededor de toda la superficie de los *struts*. Dicho polímero acarrea el fármaco antiproliferativo everolimus en las dosis de 100 µm/mm² y está programado para liberar el 80% de la dosis total del fármaco en los primeros 30 días tras el implante.

Procedimientos

Los procedimientos de ICP fueron realizados de acuerdo con las rutinas de las instituciones y las recomendaciones vigentes.^{20,21} Pre tratamiento con dosis de ataque de aspirina (300 mg) y clopidogrel (300 o 600 mg) se administró por lo menos 24 horas antes de la ICP, para los pacientes que no estaban en uso crónico de esas medicaciones. Al comenzar el procedimiento, se realizó anticoagulación con heparina no fraccionada (100 UI/kg), con administración de bolus adicionales, cuando era necesario, para mantenimiento de un tiempo de coagulación activado \geq 250 segundos.

Después de posicionar adecuadamente la guía 0,014" en el lecho distal del vaso tratado, los pacientes fueron randomizados en la proporción 1:1 para recibir los stents BioMatrix® o XIENCE V®. La pre dilatación de las lesiones tratadas no era obligatoria, y el implante directo de los dispositivos era permitido. La indicación de post dilatación de los stents quedó a criterio del operador y, cuando se realizó, debió hacerse con balones preferentemente no complacientes, de longitud menor a la nominal del stent implantado, apuntando a evitar insuflaciones fuera del segmento tratado.

Seguimiento y objetivos

Todos los pacientes fueron evaluados por consulta presencial en consultorio o por llamadas telefónicas en los periodos de 1, 6 y 12 meses después de la ICP índice. Se realizó reestudio angiográfico, con realización de USIC y OCT a los 6 meses.

En el presente análisis, hacemos la comparación de las evaluaciones de la respuesta vascular por OCT, cuyo objetivo primario fue la diferencia del porcentual de *struts* no cubiertos por tejido neointimal en los dos grupos del tratamiento. Los objetivos secundarios del análisis de OCT consistieron en: frecuencia de *struts* mal ubicados, área de tejido neointimal, porcentual de obstrucción de los stents por el tejido neointimal y espesor de la neointima. La incidencia de eventos adversos cardíacos mayores (muerte, infarto de miocardio no fatal y revascularización del vaso tratado) al final de 12 meses también se computó como objetivo secundario.

Todos los eventos adversos se adjudicaron y clasificaron por un comité de adjudicación independiente y ciego para el tipo de stent recibido por los pacientes.

Adquisición y análisis de las imágenes de tomografía de coherencia óptica

Las imágenes de OCT fueron tomadas con sistemas *Time-Domain* OCT (M3 System, LightLab Imaging, Westford, Estados Unidos) o *Frequency Domain Optical Coherence Tomography* (C7 XR, St. Jude Medical, St. Paul, Estados Unidos) comercialmente disponibles. Las técnicas para adquisición de las imágenes con ambas tecnologías de OCT ya se describieron previamente.^{22,23} Todas las imágenes se almacenaron en medio digital y se enviaron para análisis en un laboratorio central independiente (*Cardiovascular Research Center*, São Paulo, SP, Brasil). Los análisis se realizaron en un

programa especialmente diseñado y previamente validado²⁴ (QIVUS versión 3.0, Medis Medical Imaging, Leiden, Holanda), con los operadores ciegos para el tipo de stent recibido por cada paciente.

Una vez hechos los ajustes para las distintas velocidades de *pullback* de los catéteres de imagen provistas por los dos tipos de equipamientos de OCT utilizados, los análisis de las imágenes tomográficas del vaso se hicieron en intervalos de 0,6 mm, en el sentido longitudinal, a lo largo de todo el seguimiento tratado.

La segmentación automática del contorno luminal (borde entre el lumen y la capa íntima del vaso) se realizó por el programa de análisis, dentro del segmento previamente establecido, con ajustes manuales realizados, en los casos en que correspondía. Los *struts* metálicos de los stents aparecen en la OCT como pequeñas estructuras específicas, redondeadas o filosas, que promueven alta reflexión de la señal luminosa emitida por el catéter de OCT (brillo intenso) y sombra posterior. Así, un *strut* se consideraba para análisis solamente cuando presentara el binomio brillo intenso + sombra posterior.

Se utilizó un algoritmo de detección automática de *struts* y se realizaron correcciones de falsos positivos y falsos negativos manualmente. El número de *struts* analizados en cada imagen transversal a lo largo del segmento de interés fue, entonces, automáticamente computado. El contorno trazado a lo largo de la superficie interna de cada *strut* se realizó automáticamente y definió el área del stent en cada *frame* analizado. Finalmente, la distancia entre el punto central de la superficie luminal de cada *strut* hasta el contorno luminal se determinó automáticamente por líneas orientadas para el centro de gravedad del vaso (fig. 1). En los casos en que esa distancia fue positiva, los *struts* se clasificaron como cubiertos. Los valores positivos de la distancia entre el *strut* del stent y el contorno luminal determinaron el espesor neointimal sobre cada *strut* individual. En caso de distancias negativas, los *struts* se clasificaron como no cubiertos (fig. 2). En caso de que la distancia negativa fuera mayor que la sumatoria del espesor del *strut* + espesor del polímero (cuando estuviera presente) + un factor de corrección para la

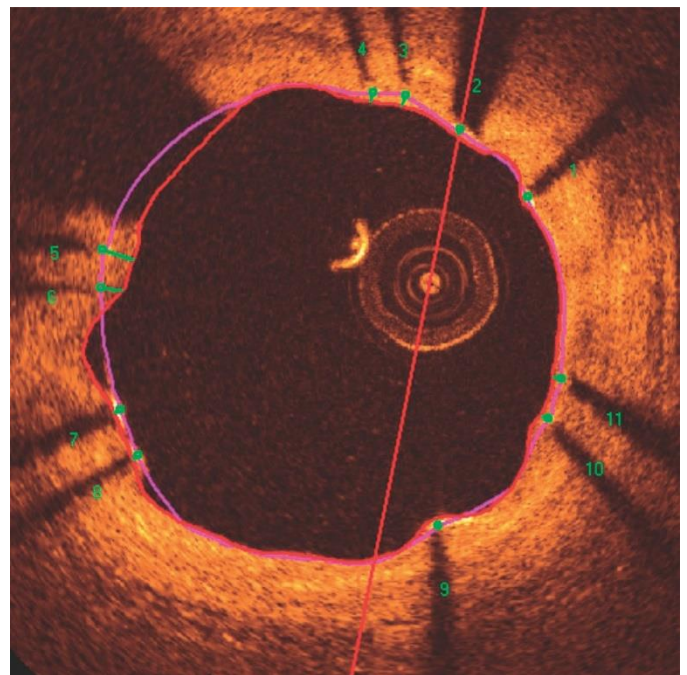


Figura 1. Análisis de tomografía de coherencia óptica. El contorno luminal es segmentado automáticamente, siguiendo el borde entre el lumen y la capa íntima (línea roja). A continuación, los *struts* del stent — estructuras altamente reflectoras de la luz, con sombra posterior — se identifican por medio de un algoritmo automatizado. Los puntos localizados en su superficie luminal son concentrados para determinación del área del stent (línea rosa). Las distancias entre la superficie luminal de cada *strut* hasta el contorno luminal son automáticamente determinadas por un trayecto direccionado hacia el centro luminal del vaso (líneas verdes).

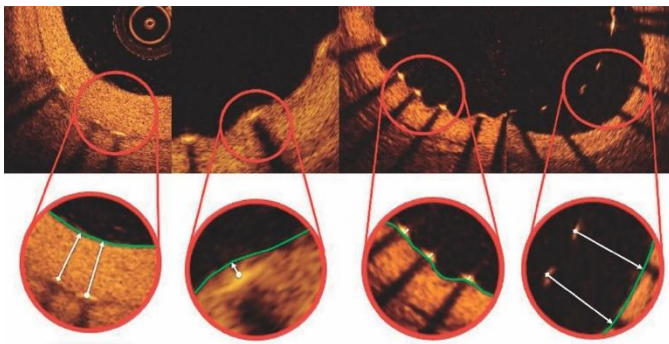


Figura 2. Estándar de cobertura de los *struts*. Se evaluó cada *strut* del stent – presente en cada *frame* analizado en intervalos de 0,6 mm del segmento tratado. Cuando la distancia entre el punto central del *strut* en su superficie luminal en relación al contorno del lumen vascular fue positiva, el *strut* se clasificó como cubierto, y el espesor de tejido que lo recubría se determinó por el valor de la distancia en micrómetros (paneles A y B). Cuando la distancia fue negativa, los *struts* fueron clasificados como no cubiertos (paneles C y D). En caso de que esa distancia negativa fuese superior a la sumatoria del espesor del *strut* + espesor del polímero + fármaco, dicho *strut* era clasificado adicionalmente como mal apuesto (panel D).

resolución axial mínima de la OCT, dicho *strut* se clasificaba como mal apuesto. Así, los puntos de corte para definición de *struts* mal apuestos variaban de acuerdo con las características de cada stent (BioMatrix® = 150 µm, y XIENCE V® = 110 µm) (fig. 3).

El área neointimal se determinó a partir de la mensuración del espesor de la neointima, localizada entre el área del stent y el contorno luminal. Regiones alrededor de la circunferencia del vaso, con distancia negativa entre los contornos del stent y del lumen (ausencia de cobertura de tejido) no se incluyeron para cuantificación de la neointima (fig. 3). Con el área neointimal determinada, el porcentual de obstrucción del stent se computarizó en cada *frame* analizado por la división del área neointimal por el área del stent. La homogeneidad de la distribución circunferencial y longitudinal de la hiperplasia neointimal a lo largo de todo el segmento tratado se evaluó por la exploración visual de gráficos de dispersión creados para cada caso.

Finalmente, se realizó una evaluación cualitativa del tejido neointimal formado sobre los *struts* de los stents. Regiones de infiltrado peri *strut* se definieron como áreas homogéneas, que reflejaban la señal óptica con menor intensidad que el tejido adyacente, pero sin promover atenuación de la luz.²⁵ Neoaterosclerosis se definió

como la presencia de infiltrado lipídico o calcificación de la neointima.²⁶ La figura 4 ilustra ejemplos de evaluación cualitativa de tejido neointimal formado sobre los *struts* de los stents.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con los programas *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, Estados Unidos), y R, versión 3.1.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Las variables continuas se presentaron como media y desvío estándar, y las categóricas como frecuencias y porcentuales. Las variables categóricas fueron analizadas por los tests chi-cuadrado o exacto de Fischer, y las continuas por los tests *t* de Student y Mann-Whitney U, dependiendo de la distribución de las variables.

El modelo de ecuaciones de estimativa generalizada (GEE, sigla del inglés *generalized estimation equations model*), con estructura de covariación autorregresiva de primer orden, se utilizó para ajustar los análisis de acuerdo con la naturaleza agrupada de los datos en cada paciente (por ejemplo: un paciente con un stent implantado en un vaso posee decenas de *frames* y cientos de *struts* analizados). Así, un paciente que recibió un stent largo, con más *frames* y *struts* analizados fue computado con peso distinto

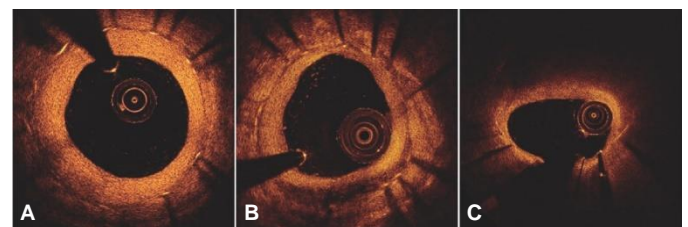


Figura 4. Evaluación cualitativa del tejido neointimal. En A, una imagen transversa ilustra estándar de cicatrización vascular “normal”, caracterizada por una neointima de aspecto óptico de alta intensidad y homogénea. En B, ejemplo de infiltrado peri *strut* entre 4 y 7 horas, caracterizado como región bien delimitada, homogénea y que promueve baja reflexión de la señal óptica, con menor intensidad que el tejido adyacente, pero sin promover atenuación de la luz (permite visualizar las estructuras posteriores). En C, ejemplo de Neoaterosclerosis, representado por infiltración lipídica del tejido neointimal entre 10 y 2 horas. Perciba importante atenuación de la señal óptica, que impide visualizar las estructuras posteriores en aquella región, incluyendo los *struts* del stent.

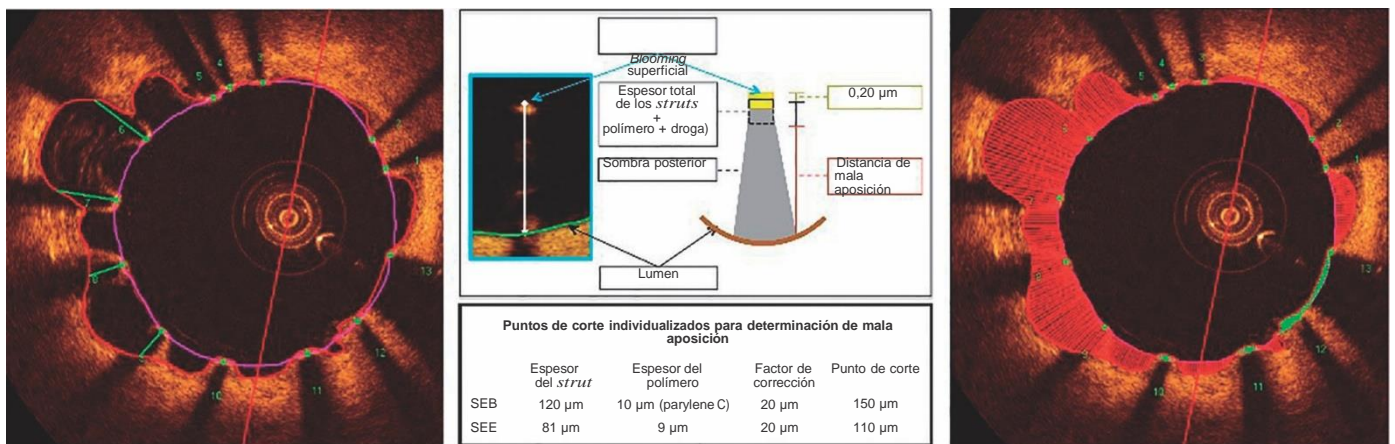


Figura 3. Mala aposición. Los *struts* reflejan toda la luz que incide sobre su superficie y producen una hiper señal única, que aparece como un brillo (*blooming*) intenso seguido por sombra dorsal. Para la determinación del estado de aposición, utilizamos la distancia de la superficie luminal del *strut* hasta el contorno del lumen vascular. Cuando esa distancia es mayor que el espesor total del *strut* (*strut* metálico + espesor del polímero + fármaco), acrecida de un factor de corrección de 20 µm, que corrige para la real localización de la superficie del *strut*, la misma es clasificada como mal apuesta (panel central), y la distancia de mala aposición es computada para cada *strut* individual (panel izquierdo). Las malas aposiciones también son cuantificadas como área en cada *frame* en que sea identificada a lo largo del segmento tratado (panel derecho; región resaltada en rojo). SEB: stent eluidor de biolimus A9 (Bio-Matrix®); SEE: stent eluidor de everolimus (XIENCE V®).

de otro paciente que recibió un stent corto, con menos *frames* y *struts* analizados.

Todos los análisis fueron bicaudales, el valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Características de la población y de los procedimientos

Entre julio de 2011 y abril de 2012, se incluyó un total de 40 pacientes en el estudio BIOACTIVE y se los randomizó para recibir el stent BioMatrix® (n = 22) o el XIENCE V® (n = 18). De estos, se realizó reestudio angiográfico a los 6 meses con USIC y OCT en 36 (90%) pacientes. Luego de hacerse evaluación cualitativa de las imágenes de OCT por el *core lab*, un total de 26 pacientes fue incluido para evaluación de los *endpoints* de OCT (15 con stents BioMatrix® y 11 con stents XIENCE V®). En la figura 5 se presenta diagrama de flujo detallando la inclusión de los pacientes en el estudio.

La tabla 1 presenta las características demográficas de base, y las variables angiográficas y del procedimiento se presentan en la tabla 2. La media de las edades en los dos grupos fue $58,38 \pm 8,15$ años, y el 50% de los pacientes eran del sexo femenino. Angina estable fue la forma de presentación clínica predominante en los dos grupos. Hubo distribución equilibrada entre los vasos tratados, y lesiones tipo B2/C representaron el 42,3% de las lesiones tratadas. El diámetro de referencia de los vasos tratados midió $2,99 \pm 0,38$ mm, y la longitud de las lesiones, $10,63 \pm 4,39$ mm. Se realizó pre dilatación de las lesiones en solamente cinco pacientes en cada grupo, mientras que se realizó post dilatación en más de 90% de los casos en ambos grupos, alcanzando una relación balón-arteria de $1,13 \pm 0,09$.

Resultados de los análisis de tomografía de coherencia óptica

De un total de 823 *frames* disponibles para análisis (respetando el intervalo de 0,6 mm entre *frames*), 75 fueron excluidos del análisis por las siguientes razones: imagen con más de 45° de la circunferencia fuera del campo de visión (n = 29 *frames*); presencia de sangre residual en

Tabla 1
Características demográficas de base

Variables	BioMatrix® (n = 15)	XIENCE V® (n = 11)	Valor de p
Edad, años	56,93 ± 9,52	60,36 ± 5,64	0,30
Sexo femenino, n (%)	10 (66,7)	3 (27,3)	0,11
Hipertensión arterial, n (%)	14 (93,3)	10 (90,9)	> 0,99
Dislipidemia, n (%)	9 (60,0)	9 (81,8)	0,40
Historia de tabaquismo, n (%)	13 (86,7)	6 (54,5)	0,10
Actual	4 (26,7)	3 (27,3)	
Infarto previo, n (%)	7 (46,7)	4 (36,4)	0,70
ICP previa, n (%)	1 (6,7)	0	> 0,99
RM previa, n (%)	0	0	> 0,99
Presentación clínica, n (%)			0,63
Isquemia silenciosa	1 (6,7)	0	
Angina estable	12 (80,0)	10 (90,9)	
Angina inestable	2 (13,3)	1 (9,1)	

ICP: intervención coronaria percutánea; RM: revascularización miocárdica quirúrgica.

Tabla 2
Características angiográficas y del procedimiento

Variables	BioMatrix® (n = 15)	XIENCE V® (n = 11)	Valor de p
Vaso tratado, n (%)			0,44
DA	4 (26,7)	3 (27,3)	
Cx	5 (33,3)	6 (54,5)	
CD	6 (40,0)	2 (18,2)	
Calcificación moderada/grave, n (%)	3 (20,0)	4 (36,4)	0,41
Clasificación de la lesión, n (%)			0,25
A/B1	9 (60,0)	6 (54,5)	
B2/C	6 (40,0)	5 (45,5)	
Diámetro de referencia del vaso, mm	3,05 ± 0,35	2,90 ± 0,40	0,32
Longitud de la lesión, mm	10,90 ± 3,66	10,24 ± 5,38	0,71
Diámetro luminal mínimo, mm	0,91 ± 0,47	1,01 ± 0,36	0,58
Diámetro de la estenosis, %	69,86 ± 13,71	66,71 ± 11,65	0,55
Pre dilatación, n (%)	5 (33,3)	5 (45,5)	0,69
Diámetro nominal de los stents, mm	3,17 ± 0,24	3,14 ± 0,32	0,79
Extensión nominal de los stents, mm	20,80 ± 4,59	18,55 ± 5,68	0,27
Pos dilatación, n (%)	14 (93,3)	10 (90,9)	> 0,99
Relación balón-arteria	1,11 ± 0,05	1,15 ± 0,11	0,35

DA: descendente anterior; Cx: circunfleja; CD: coronaria derecha.

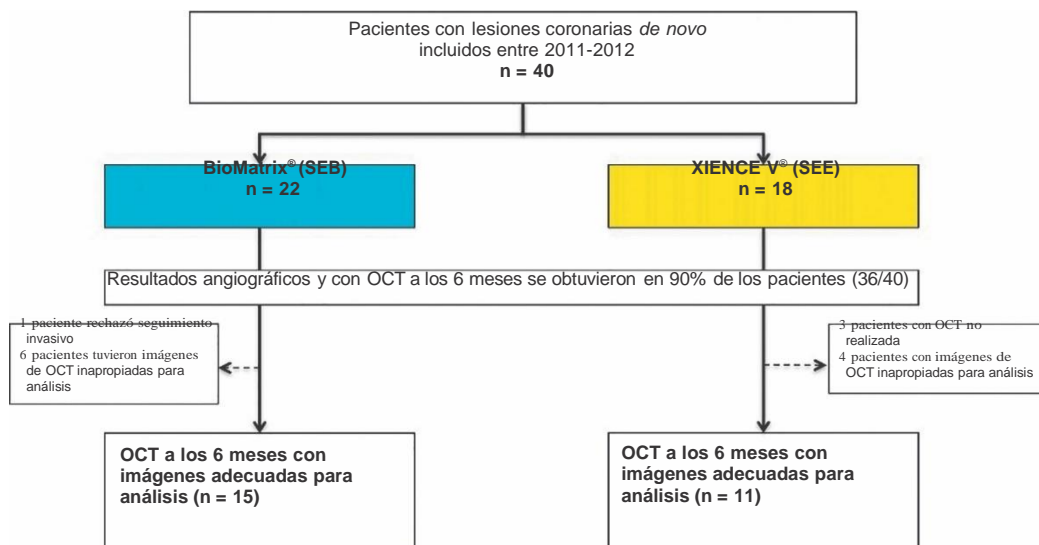


Figura 5. Diagrama de flujo del estudio. Inclusión de los pacientes en el estudio, la identificación del grupo para el cual fueron destinados y número de pacientes sometidos a evaluación con tomografía de coherencia óptica (OCT). SEB: stent eluidor de biolimus A9 (BioMatrix®); SEE: stent eluidor de everolimus (XIENCE V®).

Tabla 3

Resultados de la tomografía de coherencia óptica

Variables	BioMatrix (n = 15)	XIENCE V® (n = 11)	Valor de p
<i>Cross-section</i>			
Total de <i>frames</i> analizados	465	284	0,20
Número de <i>frames</i> analizados por paciente	31,00 ± 10,50	25,72 ± 9,22	0,20
Lumen			
Área media, mm ²	7,43 ± 3,23	6,73 ± 1,64	0,52
Área mínima, mm ²	6,10 ± 5,08	2,91 ± 1,73	0,31
Diámetro medio, mm	3,00 ± 0,66	2,89 ± 0,36	0,64
Índice de excentricidad	0,13 ± 0,03	0,14 ± 0,03	0,35
Volumen, mm ³	159,65 ± 88,48	118,0,6 ± 47,60	0,17
Stent			
Área media, mm ²	7,84 ± 2,99	7,30 ± 1,70	0,60
Área mínima, mm ²	6,63 ± 2,53	6,22 ± 1,45	0,64
Diámetro medio, mm	3,10 ± 0,60	3,02 ± 0,10	0,72
Índice de excentricidad	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,03	0,88
Volumen, mm ³	166,96 ± 82,83	128,61 ± 54,38	0,19
Hiperplasia intimal			
Área, mm ²	0,56 ± 0,28	0,68 ± 0,43	0,41
Volumen, mm ³	9,97 ± 4,45	11,69 ± 11,24	0,60
Obstrucción del stent, %	8,44 ± 5,10	9,21 ± 6,36	0,74
Struts			
Total de <i>struts</i> analizados	4.478	3.247	0,94
Número de <i>struts</i> analizados por paciente	298,53 ± 111,83	294,54 ± 151,00	0,94
Número de <i>struts</i> analizados por <i>frame</i>	9,71 ± 1,84	11,04 ± 2,09	0,10
<i>Struts</i> no cubiertos por paciente, %	2,10 ± 3,60	2,46 ± 2,15	0,77
<i>Frames</i> con > 30% de <i>struts</i> no cubiertos por paciente, %	1,51 ± 3,37	1,66 ± 3,47	0,91
Longitud máxima de segmentos con <i>struts</i> no cubiertos, mm	1,09 ± 1,59	1,35 ± 0,93	0,64
<i>Struts</i> mal apuestos por paciente, %	0,48 ± 1,48	0,44 ± 1,05	0,94
Distancia de mala aposición, µm	235,00 ± 247,99	230,00 ± 306,43	0,98
<i>Frames</i> con > 30% de <i>struts</i> mal apuestos por paciente, %	0,56 ± 2,19	0,48 ± 1,59	0,91
Longitud máxima de segmentos con <i>struts</i> mal apuestos, mm	0,43 ± 1,18	0,31 ± 0,67	0,75
Espesor de la hiperplasia intimal sobre <i>struts</i> cubiertos, µm	90,00 ± 32,95	96,40 ± 35,01	0,64
Stents con infiltrado peri <i>strut</i> , n (%)	8 (53,3%)	3 (27,3%)	0,25
<i>Frames</i> con infiltrado peri <i>strut</i> por paciente, %	15,53 ± 20,77	11,70 ± 27,51	0,68
Stents con neoaterosclerosis, n (%)	1 (6,6%)	1 (9,1%)	> 0,99
<i>Frames</i> con neoaterosclerosis por paciente, %	0,32 ± 1,26	2,34 ± 7,78	0,32

cantidad significativa, impidiendo la visualización de la capa íntima del vaso (n = 28 *frames*); y artefactos electrónicos (n = 18 *frames*). Todos los 75 *frames* excluidos se tomaron con equipo de primera generación TD-OCT. En los 748 *frames* analizados, 7.725 *struts* de stent fueron evaluados de forma individualizada. La tabla 3 presenta los resultados del análisis de OCT.

No hubo diferencia significativas entre los grupos acerca del análisis morfométrico cualitativo planar al nivel de *cross-section*, ni tampoco en el análisis detallado al nivel de los *struts*. En lo que respecta a los *enpoints* de eficacia, los dos tipos de stent presentaron una acentuada potencia antiproliferativa, de acuerdo con lo demostrado por las pequeñas áreas (0,56 ± 0,28 mm² frente a 0,68 ± 0,43 mm²; p = 0,41) y (90,00 ± 32,75 µm frente a 96,40 ± 35,01 µm; p = 0,64) de la hiperplasia neointimal, lo que promovió un pequeño porcentual de obstrucción de los stents en ambos grupos (8,44 ± 5,10% frente a 9,21 ± 6,36%; p = 0,74). Se resalta que, a pesar de la pequeña cantidad de tejido neointimal formado al final de 6 meses, su distribución se hace de forma homogénea a lo largo de todo el segmento tratado (fig. 6). De hecho, el porcentual de *struts* no cubiertos por paciente (*enpoint* primario substituto de seguridad) fue bajo y semejante entre los grupos BioMatrix® y XIENCE V® (2,10 ± 3,60% frente a 2,46 ± 2,15%; p = 0,77). Igualmente, la incidencia de *struts* mal apuestos fue muy baja y semejante entre los grupos (0,48 ± 1,48% frente a 0,44 ± 1,05%; p = 0,94), así como la distancia de la mala aposición de cada *strut* individual hasta la pared del vaso (235,00 ± 247,99 µm frente a 230,00 ± 306,43 µm; p = 0,98). Es importante decir que la distancia longitudinal máxima de segmentos con *struts* no cubiertos (1,09 ± 1,59 mm frente a 1,35 ± 0,93 mm; p = 0,64) o mal apuestos (0,43 ± 1,18 mm frente a 0,31 ± 0,67 mm; p = 0,75) fue pequeña y semejante entre los grupos. La figura 7 presenta ejemplos de buen perfil de cicatrización de los tipos de stent.

En el análisis sobre la cantidad del tejido neointimal formado sobre los stents, el hallazgo de infiltrados peri *struts* fue relativamente raro, ocurriendo en el 15,53% de los *frames* analizados en el grupo BioMatrix® y en el 11,70% de los *frames* analizados en el grupo XIENCE V® (p = 0,68). Se observó neoaterosclerosis en solamente un stent de cada grupo.

Eventos clínicos

No hubo casos de deceso o infarto durante el seguimiento de 1 año. Ocurrieron dos revascularizaciones de la lesión tratada – una en cada grupo. Un paciente del grupo XIENCE V® presentaba angina estable y, en la ocasión del reestudio, a los 6 meses, presentó reestenosis intra stent severa, con hallazgos de neoaterosclerosis por la OCT, habiendo sido sometido a revascularización de la lesión tratada. Otro paciente – del grupo BioMatrix® – también presentaba angina estable al momento del reestudio de 6 meses, reveló reestenosis severa en el borde distal del stent previamente implantado y fue, entonces, sometido a nueva revascularización.

Discusión

Los debates acerca de la seguridad de los SF son recurrentes. En el presente estudio, utilizamos la OCT para evaluar la eficacia antiproliferativa de dos tipos de SF de segunda generación por medio de *endpoints* substitutos, e inferir su seguridad en mediano plazo. Los principales hallazgos fueron: la incidencia de *struts* no cubiertos por tejido o mal apuestos fue baja y semejante en los dos grupos al final de 6 meses; la eficacia antiproliferativa se mantuvo en los dos grupos, con mínima formación neointimal homogéneamente distribuida a lo largo de los segmentos tratados, promoviendo

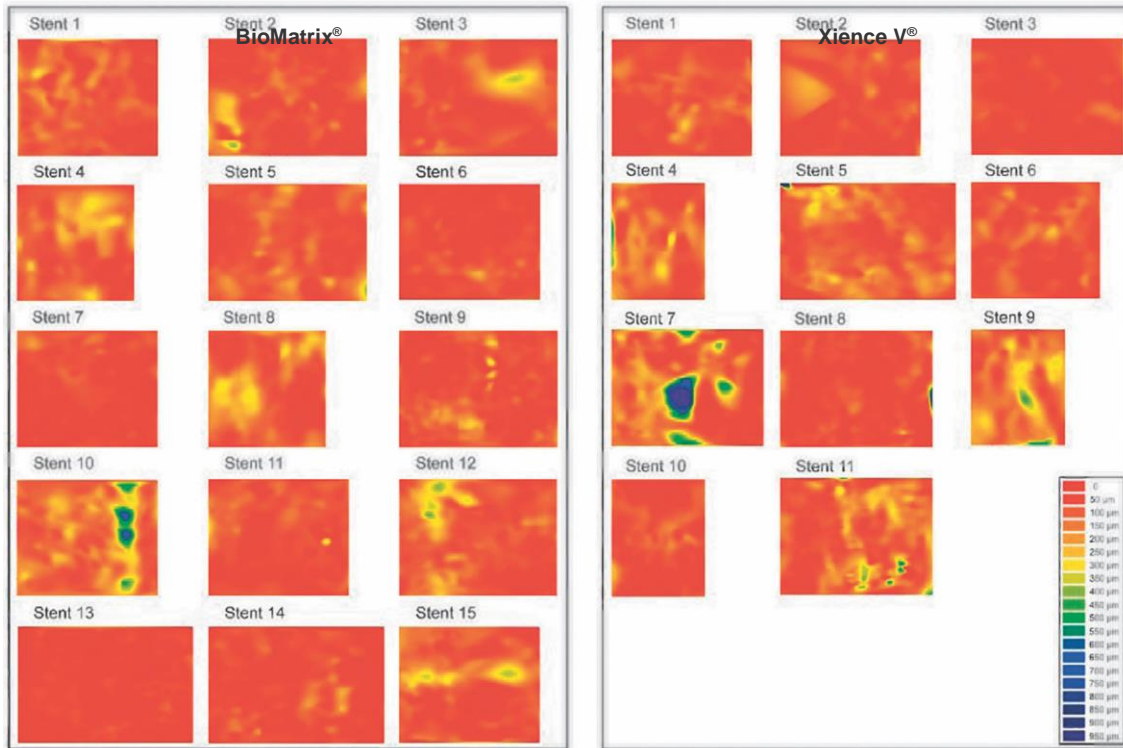


Figura 6. Dispersión de la topografía neointimal. El espesor del tejido se calculó alrededor de los 360° de la circunferencia, en cada *frame* analizado a lo largo del segmento tratado, y su distribución se presenta en los sentidos circunferencial y longitudinal de cada stent evaluado. Los gráficos representan el stent cortado en el sentido longitudinal a lo largo del ángulo cero de la circunferencia del vaso y dispuesto sobre superficie plana. El eje horizontal representa la longitud de los stents, y el eje vertical a los 360° de su circunferencia. La cantidad de tejido neointimal es representada por mapa de colores, de acuerdo con el menor (rojo) o mayor (azul) espesor. Se observa que ambos tipos de stent presentaron pequeño espesor del tejido neointimal, con distribución homogénea. Solamente dos casos – uno en cada grupo – presentaron mayor acumulación focal de tejido neointimal, identificado por las regiones azules. Estos dos pacientes presentaron reestenosis grave intra segmento y fueron sometidos a nueva revascularización.

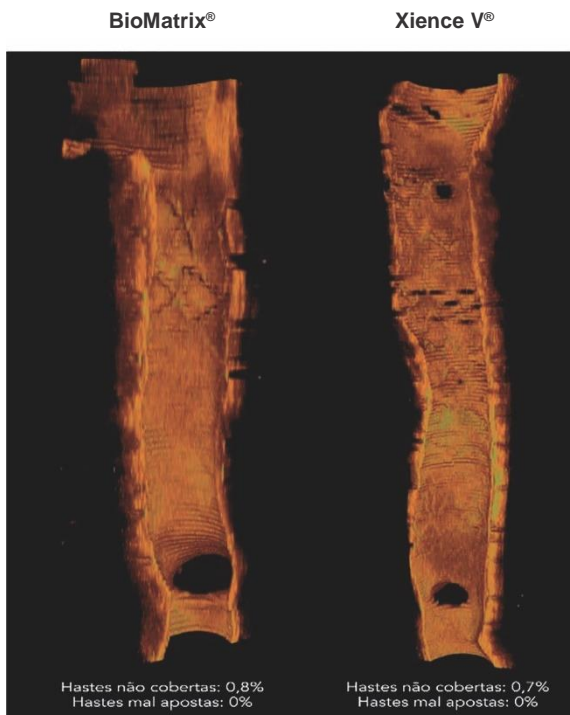


Figura 7. Perfil de cicatrización de los stents. Reconstrucciones tridimensionales en el sentido longitudinal de los stents BioMatrix® y XIENCE V®, ilustrando el perfil de cicatrización de esos dispositivos en el seguimiento de 6 meses. Se nota la presencia de fina capa de tejido neointimal recubriendo todo el segmento tratado, con mínimos porcentuales de *struts* desnudos.

bajos porcentuales de obstrucción; ambos SF, con tecnologías diferentes, promovieron una cicatrización con aspecto óptico “saludable”, con baja incidencia de infiltrados peri *struts*.

Aunque los SF hayan logrado éxito en su propósito primario de minimizar la formación neointimal y reducir las tasas de reestenosis y nuevas revascularizaciones, el exceso en la incidencia de eventos trombóticos tardíos y muy tardíos de esos dispositivos deflagró una señal de alerta acerca de su seguridad a largo plazo. Si bien la trombosis tardía de stents es un fenómeno multifactorial, fue demostrado que los polímeros utilizados en los SF para acarrear y controlar la liberación de los agentes antiproliferativos localmente en la pared vascular tenían un papel central en la génesis y perpetuación de procesos inflamatorios locales, potencialmente induciendo a la formación de remodelados vasculares tardíos y al atraso de la cicatrización.^{12,14,16}

Con el objetivo de minimizar los efectos deletéreos de los polímeros existentes en los SF de primera generación, se hicieron modificaciones en la confección de las nuevas generaciones de SF. Entre tales modificaciones, se destacan: nuevas aleaciones metálicas, con *struts* más finos; polímeros más biocompatibles, aplicados solamente en la superficie abluminal de los *struts* (reduciendo, así, su espesor); polímeros bioabsorbibles; tecnologías de acarreo de fármacos no poliméricas; y, incluso, stents totalmente bioabsorbibles.¹⁷

Incorporando algunas de esas evoluciones tecnológicas, el stent BioMatrix® posee un polímero bioabsorbible de PLA montado en la superficie abluminal de los *struts* de acero inoxidable de la plataforma del stent, que acarrea y libera el fármaco biolimus A9. Los beneficios de ese nuevo SF de segunda generación se demostraron en el estudio LEADERS (*Limus Eluted from A Durable Versus ERodable Stent Coating*), que comparó, de forma randomizada, los eventos clínicos del stent BioMatrix® con los del SF de primera generación, CYPHER®, liberador de

sirolimus por medio de un polímero durable. Al final de 5 años, el grupo de pacientes tratados con el stent BioMatrix® presentó una tendencia a menor incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (22,3% frente a 26,1%; $p = 0,071$), además de una significativa reducción de las tasas de trombosis tardía después del primer año (0,66% frente a 2,5%; $p = 0,003$).²⁷ El subanálisis de OCT de ese estudio reveló un mejor perfil de cicatrización del stent BioMatrix®, con menor porcentual de *struts* desnudos en comparación con el stent CYPHER® (0,6% frente a 2,1%; $p = 0,04$) al final de 9 meses.²⁸

De igual manera, el SF de segunda generación XIENCE V® también fue comparado al stent CYPHER® en el estudio randomizado SORT OUT IV (*Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV*). Al final de 9 meses, la incidencia del *endpoint* primario (muerte cardíaca, infarto, trombosis definitiva de los stents y revascularización del vaso tratado) fue semejante entre los dos tipos de SF (4,9% frente a 5,2%, $p = 0,01$ para no inferioridad).²⁹ Esos resultados se mantuvieron hasta el final de 2 años de seguimiento (8,3% frente a 8,7%; $p = 0,66$).³⁰ Cabe destacar que el stent XIENCE V®, que así como el stent CYPHER® posee un polímero durable pero menos espeso y más biocompatible, presentó una fuerte tendencia a la menor incidencia de trombosis definitiva de los stents a los 9 meses (0,1% frente a 0,7%; $p = 0,05$)²⁹; hecho que se confirmó de forma consistente a los 2 años (0,2% frente a 0,9%; $p = 0,02$).³⁰

Después de la comparación de la no inferioridad de los SF de segunda generación con los SF de primera generación acerca de su eficiencia antiproliferativa, pero con mejor perfil de seguridad,³¹ rápidamente surgieron las primeras comparaciones entre SF de segunda generación.

El estudio COMPARE-II (*Comparison of the Everolimus Eluting with the Biolimus A9 Eluting Stent*) confrontó, de forma randomizada (2:1), 2.707 pacientes para el tratamiento con stents Nobori ($n = 1.795$, Terumo, Tokio, Japón), que, tal como los stents BioMatrix®, liberan biolimus A9 por medio de un polímero bioabsorbible, con stents liberadores de everolimus, por medio de un fluoropolímero durable (XIENCE V® o XIENCE PRIME; $n = 912$). La incidencia del *endpoint* primario (muerte cardíaca, infarto no fatal y revascularización del vaso tratado guiada por isquemia) a los 12 meses fue similar en los dos grupos (Nobori: 5,2% frente a XIENCE: 4,8%; $p < 0,0001$ para no inferioridad).³² Estos resultados encuentran eco en la evaluación por OCT de los dos tipos de stent conducida por Tada et al., que no encontraron diferencias significativas acerca del porcentual de cobertura de los *struts* entre los SF de segunda generación Nobori y XIENCE V® (*Odds Ratio* – OR: 1,54; intervalo de confianza de 95% – IC95%: 0,63–3,79; $p = 0,34$) al final de 6 a 8 meses.

En el presente estudio, confirmamos el excelente perfil de cicatrización de los stents XIENCE V® y BioMatrix®, que demostraron una potente supresión en la intensidad de formación neointimal, pero sin afectar el perfil de cicatrización, de acuerdo a lo demostrado por los bajos porcentuales de *struts* no cubiertos por tejido. Sin embargo, es necesario hacer un seguimiento más largo para evaluar potenciales beneficios de los SF con polímeros durables.

Evolución en la evaluación de nuevos stents farmacológicos y el aporte de la tomografía de coherencia óptica

La evolución de los métodos de imagen invasivos camina *pari passu* con los avances tecnológicos de la Cardiología Intervencionista. A lo largo de la historia, los métodos de imagen intravasculares contribuyeron para la comprensión de los mecanismos de acción de distintos dispositivos, auxiliando a la comprensión de eventuales mecanismos de falencia y permitiendo el avance tecnológico de los mismos.

Históricamente, la *performance* tardía de un stent coronario se evaluaba por su eficiencia en suprimir la formación de tejido neointimal – generalmente evaluada por medio de la pérdida luminal tardía en la angiografía y por la cuantificación, al USIC, del volumen de hiperplasia neointimal y de cuanto el tejido obstruye el área del stent (porcentual de obstrucción). Sin embargo, la demostración, por medio de estudios

anatomopatológicos, de que la ausencia o atraso en la cicatrización de los *struts* de los stents estaban entre los predictores patológicos más potentes para la incidencia de trombosis tardía de esos dispositivos,^{13,16} indujo a una reflexión sobre la forma de evaluación *in vivo* de los stents coronarios. El foco dejó de estar solamente en la verificación de la potencia antiproliferativa de los stents y migró, también, hacia la cuantificación de marcadores morfométricos indicativos de seguridad. Con eso, el porcentual de cobertura y aposición de los *struts* de stents coronarios pasó a ser utilizado como *endpoint* primario en una serie de estudios randomizados, diseñados para evaluar la *performance* de diferentes SF en periodos variables.³³

Mientras los SNF solían desarrollar una cobertura circunferencial de tejido neointimal con un espesor promedio de 500 μm (pérdida luminal tardía de cerca de 1mm) – fácilmente identificada y cuantificada por medio de angiografía y USIC, los SF retardan e incluso anulan la respuesta hiperplásica de forma intensa, de manera que sus *struts* frecuentemente se cubren por una fina capa de tejido, con un espesor por debajo de los límites de detección de la angiografía y del USIC. Por su alta resolución axial (diez veces superior a la provista por el USIC), la OCT se mostró más sensible y exacta que el USIC en la tarea de identificar la cobertura y mala aposición de los *struts* de stents,³⁴⁻³⁶ exhibiendo una buena correlación con la histología^{18,36-38} y una alta reproducibilidad.^{18,38} Así, la OCT permite evaluar la compleja interacción stent-vaso *in vivo* con un nivel de detalles sin precedentes, tornándose la modalidad de imagen estándar para la evaluación de la respuesta vascular tras el implante de stents en una serie de estudios randomizados.³³ En el presente estudio, el espesor promedio del tejido neointimal formado al final de 6 meses fue inferior a 100 μm y estuvo por debajo de los límites de detección del USIC.

Además de la exacta evaluación cuantitativa descrita anteriormente, la OCT permite aun identificar la calidad del tejido neointimal formado. Al inicio de las evaluaciones de SF con OCT, no era rara la observación de áreas de baja intensidad de la señal óptica en el tejido neointimal alrededor de los *struts* de los stents. Estos hallazgos, entendidos como infiltrado *peri strut* (o PLIA, del inglés *peri-strut low intensity areas*), mostraron una correspondencia, en la evaluación histológica, con regiones hipocelulares y presencia de material fibrinoide y proteoglicanos, circundadas por una respuesta cicatricial polimórfica con macrófagos y linfocitos.²⁵ Un estudio patológico conducido por van Beusekom et al. demostró una presencia de áreas acelulares tras el implante de SF de primera generación no existentes en los SNF.³⁹ Dichos hallazgos se confirmaron *in vivo*, en una evaluación de 36 stents, en la cual los infiltrados *peri strut* fueron más frecuentemente identificados en SF (65%) que en SNF (19%; $p < 0,001$), sugiriendo una reacción adversa local al fármaco y/o el polímero.²⁵ La neoaterosclerosis es un fenómeno que se refiere a la formación de una nueva placa aterosclerótica en el interior de una neointima ya formada. La degeneración de una neointima normal, con desarrollo de placas vulnerables, y, eventualmente, la ruptura de las mismas ya fueron identificadas recientemente como causa de falencia tardía de stents – más frecuentemente identificadas luego del implante de SF.⁴⁰ En el presente estudio, la incidencia de infiltrados *peri strut* fue menor que la observada post implante de SF de primera generación, lo que sugiere, en teoría, una respuesta vascular más benigna tras implante de los SF de segunda generación. El real impacto clínico de esos hallazgos aún debe ser investigado en estudios mayores y con un periodo de seguimiento más largo. En la presente población, la incidencia de neoaterosclerosis fue baja, representada por un caso en cada grupo. Sin embargo, estuvo asociada a la proliferación neointimal más exacerbada en un caso, que exigió nueva revascularización.

Limitaciones

Algunas limitaciones del presente estudio merecen ser mencionadas. En primer lugar, si bien la población incluida aportó

datos suficientes (749 frames y 7.725 *struts* analizados) para la evaluación de *endpoints* substitutos de eficacia y seguridad por la OCT, el número de pacientes incluidos fue insuficiente para evaluar el impacto clínico de los hallazgos. En segundo lugar, la no realización de la OCT tras el procedimiento impidió una clasificación temporal de las malas aposiciones observadas, lo que impide definir si una mala aposición identificada a los 6 meses es residual de una mala aposición aguda o si se adquirió tardíamente. Sin embargo, la baja incidencia y la magnitud de las malas aposiciones observadas, en el contexto de una cicatrización favorable de los *stents*, sugirieron que las pocas malas aposiciones vistas en el presente estudio no representaban reacciones vasculares locales desfavorables. En tercer lugar, el tiempo de evaluación de 6 meses pareció corto para detectar potenciales diferencias entre las dos tecnologías de *stents* evaluadas. No se sabe si las respuestas vasculares favorables observadas en el presente estudio se mantendrán en el seguimiento de largo plazo. En cuarto lugar, la población incluida en el presente análisis se compuso predominantemente de pacientes estables, no diabéticos y con lesiones relativamente cortas en vasos de gran calibre. Esa selección apuntó a minimizar la inclusión de pacientes con enfermedad más avanzada que pudieran interferir en las evaluaciones de la función endotelial – uno de los *endpoints* primarios del estudio BIOACTIVE. Así, la extrapolación de los resultados aquí presentados para poblaciones de mayor complejidad debe hacerse con cautela.

Conclusiones

Los *stents* farmacológicos de segunda generación BioMatrix® y XIENCE V® presentaron una respuesta vascular favorable al final de 6 meses. Los dos tipos de *stents* farmacológicos demostraron un excelente perfil de eficacia, con una eficiente supresión de la formación neointimal y un bajo porcentual de obstrucción intra *stent*, sin causar demora en el proceso de cicatrización de los *struts*, conforme demostrado por las bajas y comparables tasas de *struts* no cubiertos y mal apuestos. Además, la cualidad de la cicatrización también fue favorable, con tasas reducidas de infiltrados peri *strut* y neoaterosclerosis.

Fuente de financiamiento

No existe.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

Referencias

- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated *stents* in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103(2):192-5.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanaju ra LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting *stents*: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104(17):2007-11.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al.; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable *Stent* in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting *stent* with a standard *stent* for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al.; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS *stent*: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109(16):1942-7.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA, et al. Sirolimus-eluting *stent* for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2003;107(1):24-7.
- Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting *stent* with a bare metal *stent* in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1215-23.
- Baumgart D, Klaus V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, et al.; SCORPIUS Study Investigators. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting *stents* in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(17):1627-34.
- Daemen J, van Twisk PH, Kukreja N, van Domburg RT, Boersma E, de Jaegere P, et al. The relative safety and efficacy of bare-metal and drug-eluting *stents* in low and high-risk patient subsets. An epidemiological analysis of three sequential cohorts of consecutive all comers (n = 6129). *EuroIntervention*. 2009;4(4):464-74.
- Camenzind E, Steg PG, Wijns W. *Stent* thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting *stents*: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115(11):1440-55; discussion 1455.
- Daemen J, Wenaweser P, Tschüchli K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary *stent* thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting *stents* in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78.
- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting *stents* versus bare-metal *stents* in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1009-19.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting *stent*: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109(6):701-5.
- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting *stents* in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
- Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary *stents*: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):175-81.
- Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting *stents*: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):2108-11.
- Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting *stent* thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435-41.
- Stefanini GG, Taniwaki M, Windecker S. Coronary *stents*: novel developments. *Heart* 2014;100(13):1051-61.
- Murata A, Wallace-Bradley D, Tellez A, Alviar C, Aboodi M, Sheehy A, et al. Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after *stent* implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):76-84.
- Templin C, Meyer M, Muller MF, Djonov V, Hlushchuk R, Dimova I, et al. Coronary optical frequency domain imaging (OFDI) for in vivo evaluation of *stent* healing: comparison with light and electron microscopy. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1792-801.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e44-122.
- Authors/Task Force members; Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
- Tanigawa J, Barlis P, Di Mario C. Intravascular optical coherence tomography: optimisation of image acquisition and quantitative assessment of *stent* strut apposition. *EuroIntervention*. 2007;3(1):128-36.
- Chamié D, Bezerra HG, Attizzani GF, Yamamoto H, Kanaya T, Stefano GT, et al. Incidence, predictors, morphological characteristics, and clinical outcomes of *stent* edge dissections detected by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(8):800-13.
- Okamura T, Gonzalo N, Gutiérrez-Chico JL, Serruys PW, Bruining N, de Winter S, et al. Reproducibility of coronary Fourier domain optical coherence tomography: quantitative analysis of in vivo *stented* coronary arteries using three different software packages. *EuroIntervention*. 2010;6(3):371-9.
- Teramoto T, Ikeno F, Otake H, Lyons JK, van Beusekom HM, Fearon WF, et al. Intriguing peri-*stent* low-intensity area detected by optical coherence tomography after coronary *stent* deployment. *Circ J*. 2010;74(6):1257-9.
- Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T, Park DW, Lee JY, Kim WJ, et al. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neointimal hyperplasia after drug-eluting *stent* implantation. *Circulation*. 2011;123(25):2954-63.
- Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, de Vries T, Buszman P, Linke A, et al. Improved safety and reduction in *stent* thrombosis associated with the biodegradable polymer-based biolimus-eluting *stents* versus durable polymer-based sirolimus-eluting *stents* in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limu S Eluted From A Durable Versus ERodable *Stent* Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(8):777-89.
- Barlis P, Regar E, Serruys PW, Dimopoulos K, van der Giessen WJ, van Geuns RJ, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable

- polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J*. 2010;31(2):165-76.
29. Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR, et al.; Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV (SORT OUT IV) Investigators. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation*. 2012;125(10):1246-55.
 30. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Tilsted HH, Maeng M, Hansen KN, et al.; SORT OUT IV Investigators. 2-year patient-related versus stent-related outcomes: the SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1140-7.
 31. 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.
 32. Smits PC, Hofma S, Togni M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:651-60.
 33. Tahara S, Chamié D, Baibars M, Alraies C, Costa M. Optical coherence tomography endpoints in stent clinical investigations: strut coverage. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(2):271-87.
 34. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, DeJoseph Gauthier D, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart*. 2003;89(3):317-20.
 35. Matsumoto D, Shite J, Shinke T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2007;28(8):961-7.
 36. Suzuki Y, Ikeno F, Koizumi T, Tio F, Yeung AC, Yock PG, et al. In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of in-stent neointima after stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(2):168-73.
 37. Prati F, Zimarino M, Stabile E, Pizzicannella G, Fouad T, Rabozzi R, et al. Does optical coherence tomography identify arterial healing after stenting? An in vivo comparison with histology, in a rabbit carotid model. *Heart*. 2008;94(2):217-21.
 38. Capodanno D, Prati F, Pawlowsky T, Cera M, La Manna A, Albertucci M, et al. Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the assessment of in-stent tissue coverage after stent implantation. *EuroIntervention*. 2009;5(5):538-43.
 39. van Beusekom HM, Saia F, Zindler JD, Lemos PA, Swager-Ten Hoer SL, van Leeuwen MA, et al. Drug-eluting stents show delayed healing: paclitaxel more pronounced than sirolimus. *Eur Heart J*. 2007;28(8):974-9.
 40. 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.