Artículo original

Disecciones de Borde luego de Implante Coronario de Soportes Vasculares Biorreabsorbibles. Análisis Seriado con Tomografía de Coherencia Óptica

Daniel Chamié¹, Evandro M. Filho¹, Fábio Grandi², Ricardo A. Costa¹, J. Ribamar Costa Jr.¹, Dimytri Siqueira¹, Rodolfo Staico¹, Fausto Feres¹, Andrea Abizaid¹, Luiz Fernando Tanajura¹, Amanda G.M.R. Sousa¹, Alexandre Abizaid¹

RESUMEN

Introducción: Todavía no ha sido investigada la incidencia de disecciones de borde tras el implante de soportes vasculares biorreabsorbibles (SVBs). Estos soportes tienen astas más gruesas y requieren una predilatación más agresiva en el implante. Evaluamos la incidencia de disecciones de borde luego de implante de SVBs, sus aspectos morfométricos y el proceso de cicatrización, con imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) seriadas. Métodos: Incluimos pacientes consecutivos, que fueron tratados con SVBs polimérico, y que tuvieron evaluación con OCT después del procedimiento y a los 6 meses de evolución. Las disecciones de borde fueron definidas como rupturas de la superficie luminal en los 5 mm distales o proximales al SVB. Resultados: De los 96 bordes de 48 SVBs implantados en 48 lesiones de 48 pacientes 91 bordes estaban disponibles para ser analizados. Se detectaron disecciones por OCT en 28 bordes (30,7%) de 22 lesiones (45,8%), con igual distribución entre los bordes distales y proximales. Todas las disecciones aparecieron como flaps y no fueron visualizadas por la angiografía. La enfermedad aterosclerótica estuvo presente en el 96,4% de los bordes disecados: la mavoría era fibrocalcificada (40.8%) v más de un tercio era rica en lípido. La longitud media de las disecciones fue de 1,80 mm y la superficie promedio de los flaps tenía 0,30 mm. La mayoría de las disecciones (89,3%) era superficial, restringida a la capa íntima/ateroma. En el seguimiento de 6 meses, el 92,8% de las disecciones cicatrizaron y no hubo reducción significativa de las dimensiones luminales en los segmentos de borde, con un único caso de reestenosis. Conclusiones: Las disecciones de borde son frecuentes después de un implante de SVBs poliméricos. Las disecciones, solamente detectadas por OCT, fueron cortas, superficiales, sin compromiso del flujo coronario y presentaron una evolución clínica favorable.

DESCRIPTORES: Intervención coronaria percutánea. Stents. Tomografía de coherencia óptica. Implantes absorbibles. Reestenosis coronaria.

ABSTRACT

Edge Dissections After the Coronary Implantation of Bioresorbable Scaffolds. Serial Analysis Using Optical Coherence Tomography

Background: The incidence of edge dissections after the coronary implantation of bioresorbable scaffolds (BRS) has not been investigated. BRS have thicker struts and require more aggressive predilatation for implantation. The incidence of edge dissections after BRS implantation, their morphological aspects and healing process were evaluated using serial optical coherence tomography (OCT) images. Methods: Consecutive patients treated with la polymeric BRS, who had an OCT evaluation after the procedure and at 6-month follow-up were included in the current analysis. Edge dissections were defined las luminal surface ruptures, 5-mm distally or proximally to the BRS edges. Results: Out of 96 edges from 48 BRS implanted in 48 lesions of 48 patients, 91 edges were available for analysis. Dissections were detected by OCT in 28 edges (30.7%) and in 22 lesions (45.8%), with equal distribution between distal and proximal edges. All dissections appeared las flaps and none were visible by angiography. Atherosclerotic disease was present in 96.4% of all dissected edges; most were fibrocalcific (40.8%), and more than one-third were lipid-rich. Mean dissection length was 1.80 mm, and the mean flap area was 0.30 mm. Most dissections (89.3%) were superficial and restricted to the intima/atheroma layer. At the 6-month follow-up 92.8% of all dissections healed completely, and there was en el significant reduction in the luminal dimensions at the edge segments, with only one case of restenosis. Conclusions: Edge dissections are frequent after polymeric BRS implantation. Dissections, only detected by OCT, were short in length, superficial, were not flow-limiting, and presented favorable clinical outcomes.

DESCRIPTORS: Percutaneous coronary intervention. Stents. Tomography, optical coherence. Absorbable implants. Coronary restenosis.

Correspondencia: Daniel Chamié. Serviço de Cardiologia Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 - Vila Mariana - CEP: 04012-180 – São Paulo, SP, Brasil - Mail: daniel.chamie@gmail.con

Recibido el: 11/6/2014 • Aceptado el: 28/8/2014

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, San Pablo, SP, Brasil. ² Cardiovascular Research Center, San Pablo, SP, Brasil.

F ractura de la placa y disección de la pared arterial son los principales mecanismos por los que se obtiene una ganancia luminal durante la angioplastia con balón o implante de stents.^{1,2} En el caso de los stents, las disecciones de la placa son "selladas" por la malla de los dispositivos a lo largo del segmento tratado. Sin embargo, puede haber daño en la transición de su estructura rígida con la pared del vaso y asociarse con un incremento del riesgo de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM).³⁻⁷

Los registros con ultrasonido intracoronario (USIC) informan incidencias de disecciones de borde después del implante de stents coronarios entre el 5 y el 23%.8 La tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés optical coherence tomography) es una modalidad de imagen invasiva que ofrece imágenes tomográficas del vaso coronario con resolución axial de entre 10 y 15 µm (diez veces mayor que la resolución provista por el USIC),9 permitiendo una evaluación detallada de la microestructura vascular y de la interacción stent/vaso. En consecuencia, la incidencia de disecciones de borde detectadas por OCT tiende a ser mayor que lo descripto por estudios de angiografía y USIC. De hecho, en la mayor serie publicada hasta el momento, se detectaron disecciones de borde por OCT en 37,8% de las 249 lesiones tratadas con stents farmacológicos (SF) en una población procedente de la práctica clínica diaria.10

Iа introducción de los soportes vasculares biorreabsorbibles (SVBs) requiere estrategias de implante diferentes de las habitualmente adoptadas para el implante de stents metálicos, a saber: (1) identificar las referencias distal y proximal a la lesión objetivo que tengan las mayores dimensiones luminales y el aspecto morfológico más cercano al normal y con menos enfermedad aterosclerótica según la angiografía, evitando el implante del SVD en caso de existir una desproporción de calibre > 0,75 mm entre las referencias distal y proximal; (2) cuidadosa medición de la longitud entre las referencias distal y proximal a la lesión objetivo, tratando de optimizar la elección de la longitud del dispositivo, para que sus bordes sean posicionados en el lugar con menos enfermedad distal y proximal a la lesión tratada; (3) predilatación "más agresiva", con utilización de catéter-balón no complaciente buscando una relación balón-arteria cercana a 1:1, además de una estenosis residual < 40%; (4) insuflación gradual del SVB, con incrementos de dos atmósferas de presión cada 10 segundos; y (5) pos dilatación (en caso necesario) "menos agresiva", con catéteres balón no complacientes, de diámetro como máximo 0.5 mm mayor que el diámetro nominal del SVB implantado.

Todavía no se sabe si este abordaje tiene como resultado una mayor incidencia de disecciones de borde luego de implante de SVBs. Es posible que el mayor cuidado en la selección del caso, en el implante y en la pos dilatación del dispositivo pueda incidir en un menor daño en los segmentos de borde; la predilatación con balones de mayor calibre y el mayor grosor de las astas de los dispositivos (~ 150 µm) pueden actuar en el sentido contrario.

En el presente estudio, utilizamos la OCT para evaluar la incidencia de las disecciones de borde después del implante de SVBs poliméricos, describir sus aspectos morfométricos cualitativos y cuantitativos, y la evolución de su proceso de cicatrización, con imágenes seriadas 6 meses después del procedimiento índice.

MÉTODOS

Población y diseño del estudio

El presente estudio incluyó pacientes portadores de lesión coronaria única, que fueron tratados con el SVB DESolve® (Elixir Medical Corporation, Santa Clara, Estados Unidos), sometidos a evaluación con OCT luego del procedimiento y después de 6 meses.

Los criterios de inclusión fueron la presencia de lesión coronaria única, *de novo*, con diámetro de estenosis angiográfica > 50% y evidencia de isquemia miocárdica. Los vasos objetivo debían tener un diámetro de referencia de entre 2,75 y 3,0 mm, y las lesiones no podían ser de más de 12 mm de longitud. Los principales criterios de exclusión fueron: infarto de miocardio < 72 horas, disfunción ventricular izquierda grave (fracción de eyección del ventrículo izquierdo - VE < 30%), lesiones localizadas en el tronco de la coronaria izquierda o que implicaran ramas laterales importantes (> 2,0 mm), lesiones reestenóticas, y presencia de trombo o calcificación identificada por la angiografía.

Dispositivo utilizado

El SVB DESolve es una plataforma polimérica a base de ácido poli-L-láctico (PLLA), con astas de 150 µm de espesor. El dispositivo está recubierto por una matriz de ácido poliláctico, que acarrea y libera el fármaco antiproliferativo novolimus en la dosis de 5 µg/mm. El novolimus es un metabolito activo del sirolimus y pertenece a la familia de las lactonas macrocíclicas inhibidoras de la enzima mTOR. Cerca del 85% del fármaco es liberado al cabo de 4 semanas. La matriz de ácido poliláctico que acarrea y libera los fármacos es biorreabsorbida en el plazo de 6 a 9 meses, mientras que la base polimérica del dispositivo es biorreabsorbida entre el primer y el segundo año.

Procedimiento de intervención

Se administró un pretratamiento con dosis de ataque de aspirina (300 mg) y clopidogrel (300 el 600 mg) a aquellos pacientes que no usaban esa medicación de manera crónica. Al comienzo del procedimiento, en caso necesario, se realizó anticoagulación con heparina no fraccionada (100 Ul/kg), con administración de bolos adicionales, para mantener un tiempo de coagulación activado \geq 250 segundos. Se utilizaron inhibidores de la glicoproteína llb/llla, de acuerdo con la opinión del operador. Era obligatoria la predilatación de la lesión objetivo con balón no complaciente, buscando una relación balón:arteria de 1:1. El implante del SVB DESolve se hizo con insuflación gradual en incrementos de dos atmósferas de presión cada 10 segundos, hasta alcanzar una relación de 1:1 con el diámetro de referencia del vaso. La realización de post-dilatación quedó a criterio del operador y, en caso de hacerla, debería ser con la utilización de balones no complacientes de diámetro hasta 0,5 mm mayor que el diámetro nominal del SVB implantado.

No se dio ninguna recomendación formal acerca del manejo de las disecciones identificadas por la OCT, y la decisión de tratarlas o no quedó enteramente a cargo del operador. En caso de ser necesario un implante de stent adicional, se debía utilizar un SF metálico, con astas finas, liberador de fármaco de la familia "Limus", comercialmente disponible.

Análisis angiográfico

Todas las angiografías fueron analizadas de forma independiente para la búsqueda de disecciones de borde, sin que el analista tuviese conocimiento de los hallazgos derivados del análisis de OCT.

La magnitud y la gravedad de la disección fueron graduadas de acuerdo con la clasificación del *National Heart, Lung, and Blood Institute* en tipos A a F.¹¹ El flujo coronario epicárdico final fue graduado de acuerdo con los criterios *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) de cero a 3.¹²

Obtención y análisis de las imágenes de tomografía de coherencia óptica

Las imágenes de OCT fueron obtenidas con un sistema Fourier-Domain OCT comercialmente disponible (C7-XR® OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Estados Unidos). Luego de la administración intracoronaria de nitroglicerina (100 la 200 µg), se colocó una guía convencional de angioplastia coronaria 0,014" en el lecho distal del vaso objetivo, y el catéter de imagen (DragonFly®, St. Jude Medicai, St. Paul, Estados Unidos) fue avanzado sobre la guía y posicionado por lo menos 10 mm distalmente al borde distal del SVB a ser investigado. Durante una inyección de contraste iodado intracoronario por medio de bomba invectora (8 a 16 mL invectados a una velocidad de 3 a 6 mL/s; 300 psi), se realizó un barrido de 54 mm del vaso coronario, con tracción automática del catéter de OCT a una velocidad de 20 mm/s. Todas las imágenes fueron archivadas en medios digitales y enviadas para su análisis a un core lab independiente (Cardiovascular Research Center, San Pablo, Brasil).

Todas las imágenes fueron cuidadosamente evaluadas con respecto a su calidad. Los bordes con menos de 5 mm de extensión, o los casos con mala visualización de la pared vascular debido a artefactos o presencia de gran cantidad de sangre residual, fueron excluidos del análisis.

Los límites que delimitan el inicio y el final del SVB fueron definidos por el primero y el último *frame*

en que las astas del SVB se visualizaban en los cuatro cuadrantes de la imagen. Las regiones que comprendían 5 mm distales y proximales a los límites del SVB fueron definidas como los segmentos de borde distal y proximal, respectivamente (Figura 1). Se definieron las disecciones de borde como rupturas de la superficie luminal del vaso en los segmentos de borde del SVB, identificadas en por lo menos dos frames consecutivos. Las disecciones fueron morfológicamente clasificadas como flaps o cavidades (Figura 2).¹⁰ Para la cuantificación de la magnitud de la disección, utilizamos parámetros morfométricos previamente descritos (Figura 3).¹⁰ La gravedad de cada disección fue evaluada de forma cualitativa con respecto a la profundidad del daño vascular en: (1) Intimal (limitada a la capa íntima del vaso o al ateroma), (2) medial (disección con extensión hasta la capa media del vaso), y (3) adventicia (disección con extensión hasta la membrana elástica externa del vaso).¹³ En los casos en que la capa media no fuese visible, la disección fue clasificada como Intimal. La presencia de hematoma intramural fue definida como una acumulación de sangre (o medio de contraste) dentro del espacio medial, desplazando la capa íntima internamente y la membrana elástica externa externamente (Figura 2C).¹³ El trombo intraluminal fue caracterizado como una masa de contornos irregulares adherida a la superficie luminal o fluctuando en el interior del lumen.

También investigamos la presencia o ausencia de enfermedad aterosclerótica en el lugar donde los bordes del SVB fueron posicionados en el momento del implante. Un vaso normal fue caracterizado por la presencia de la arquitectura trilaminar,¹³ con un espesor Intimal



Figura 1. Definición de los segmentos del análisis. Las regiones que tienen 5 mm distales y proximales a los límites del soporte vascular biorreabsorbible fueron definidas como los segmentos de borde distal y proximal, respectivamente.



Figura 2. Morfología de las disecciones. (A) Disecciones en flap; (B) cavidades; (C) hematoma intramural, definido como acumulación de sangre (o medio de contraste) dentro del espacio medial, desplazando la capa íntima internamente y la membrana elástica externa externamente.



Figura 3. Evaluación morfométrica de los *flaps*. Se utilizaron parámetros morfométricos para la cuantificación de la magnitud de las disecciones: (1) profundidad del *flap* - espesor de la base del *flap*; (2) abertura del *flap* - distancia entre la punta del *flap* y el contorno luminal; (3) longitud del *flap* - distancia entre la punta del *flap* y su punto de unión con el contorno luminal; (4) área del *flap* - medida por planimetría del contorno del *flap*.

< 250 µm.¹⁴ En el caso en que los bordes del SVB hubiesen sido posicionados en un lugar con enfermedad aterosclerótica, el tipo de placa subyacente se caracterizó como fibrótica, fibrocalcificada o lipídica, conforme lo previamente descrito.^{13,15} En las placas lipídicas, se calificaron su distribución longitudinal y circunferencial, y los espesores medio y mínimo de la capa fibrosa protectora. Un fibroateroma de capa fina fue definido como una placa rica en lípido con un espesor mínimo de la capa fibrosa de < 65 µm.</p> Todos los análisis fueron realizados con un programa de análisis off-line (OCT System Software B.0.1, St. Jude Medical, St. Paul, Estados Unidos). Todas las evaluaciones aquí descritas fueron realizadas en todos los frames consecutivos a lo largo de los segmentos de borde (intervalo entre imágenes de 0,2 mm), y las medidas cuantitativas de superficie y diámetros del lumen vascular se realizaron a cada milímetro.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, Estados Unidos). Las variables continuas se presentaron como media y desvío estándar, y las categóricas, como frecuencias y porcentuales. Se realizaron análisis seriados con el test no paramétrico de Friedman (análisis de varianza de doble clasificación por rangos) o el test de Wilcoxon *(Wilcoxon signed-rank test)*. Los valores de *p* bicaudales < 0,05 indicaron significancia estadística.

RESULTADOS

Incidencia de disecciones de borde detectadas por la tomografía de coherencia óptica

En total, 48 pacientes (48 lesiones) tratados con SVB DESolve fueron sometidos a evaluación con OCT después del procedimiento índice. De los 96 bordes posibles, 2 bordes distales y 3 proximales no fueron visualizados. En consecuencia, quedaron disponibles para el análisis 91 bordes (46 distales y 45 proximales), en 48 lesiones de 48 pacientes. Se detectaron disecciones de borde por OCT en 28 bordes (30,7%) de 22 lesiones (45,8%) en 22 pacientes (45,8%). La incidencia de disecciones fue igualmente distribuída entre bordes distales (14/46; 30,4%) y proximales (14/45; 31,1%). Seis lesiones en seis pacientes presentaron disecciones en ambos bordes. El flujograma presenta el número de pacientes de la muestra, las lesiones y bordes incluidos en el estudio, así como las razones para la exclusión de los bordes no analizados (Figura 4).

Características clínicas y del procedimiento

Las características clínicas y del procedimiento de los 22 pacientes en los que se identificaron disecciones de borde por la OCT se presentan en las tablas 1 y 2, respectivamente. El promedio de edades fue de $62,9 \pm 7,5$ años; el 59,1% de los pacientes eran de sexo masculino y el 18,2% diabéticos. En la mayoría de los pacientes (86,4%), el cuadro clínico que motivó la intervención coronaria fue angina estable.

La arteria descendente anterior fue el vaso más frecuentemente tratado (41%). Las lesiones tratadas eran relativamente cortas (11,36 \pm 3,20 mm). Se realizó predilatación en todos los casos. El promedio de los diámetros y la longitud de los SVBs implantados fueron de 3,09 \pm 0,15 mm y 15,45 \pm 1,97 mm, respectivamente. Se realizó post-dilatación de los dispositivos solamente en el 27% de los casos, con una presión máxima de los balones de 14,8 \pm 4,8 atm. El promedio de la relación balón:arteria en todos los casos fue 1,12 \pm 0,10.

Ninguna de las disecciones detectadas por la OCT fue identificada por la angiografía, y el flujo TIMI 3 fue obtenido al final del procedimiento en todos los casos.

Caracterización del tipo de placa en los segmentos de borde de los soportes vasculares biorreabsorbibles por la tomografía de coherencia óptica

De los 28 bordes con disección, solo 1 no presentó enfermedad aterosclerótica. La tabla 3 presenta la incidencia de los tipos de placa aterosclerótica sobre las que se posicionaron los bordes de los SVBs. Las placas fibrocalcificadas representaron la mayoría (40,8%) de las placas en los bordes disecados, siendo que cerca de un tercio de los bordes (33,3%) tenía placas ricas en lípido. A destacar, siete (77,7%) de las nueve placas lipídicas se localizaban en los bordes proximales, y representaron el 50% de los tipos de placas en los bordes proximales disecados. En la cuantificación de todas las placas lipídicas, el espesor medio de las capas fibróticas protectoras fue de 286,8 µm, mientras que el promedio de espesor mínimo fue 145.5 um. Apenas una placa lipídica, en un borde distal, presentó espesor mínimo de la capa fibrosa de 60 µm (< 65 µm), cumpliendo los criterios para ser caracterizada como un fibroateroma de capa fina.

Evaluación morfométrica de las disecciones de borde por la tomografía de coherencia óptica

La tabla 4 presenta la evaluación morfométrica de las disecciones, de manera global y separadas, de acuerdo



Figura 4. Flujograma del estudio. Población seleccionada para su inclusión y los casos excluidos del análisis, así como la incidencia de disecciones, de acuerdo con diferentes niveles (por ejemplo: paciente, lesión y borde). OCT: tomografía de coherencia óptica.

TABLA 1	
Características clínicas basales	

	n = 22 pacientes
Edad, años	62,9 ± 7,5
Sexo masculino, n (%)	13(59,1)
Hipertensión arterial, n (%)	16(72,7)
Diabetes mellitus, n (%)	4(18,2)
Dislipidemia, n (%)	15(68,2)
Tabaquismo actual, n (%)	14(63,6)
Infarto previo, n (%)	5 (22,7)
ICP previa, n (%)	5 (22,7)
Indicación de la ICP, n (%)	
Angina estable	19(86,4)
Angina inestable	3(13,6)
ICP: intervención coronaria percutánea.	

TABLA 2 Características angiográficas y del procedimiento

	n = 22 lesiones
Vaso objetivo, n (%)	
Descendente anterior	9(41)
Circunfleja	7(32)
Coronaria derecha	6(27)
Longitud de la lesión, mm	11,36 ±3,20
Diámetro de referencia del vaso, mm	$2,97 \pm 0,34$
Diámetro luminal mínimo, mm	$0,91 \pm 0,38$
Diámetro de estenosis, %	69,4 ±12,2
Predilatación, n (%)	22(100)
Diámetro nominal del SVB, mm	3,09 ±0,15
Longitud nominal del SVB, mm	15,45 ±1,97
Post dilatación, n (%)	6(27)
Presión máxima de insulfación, atm	14,8 ±4,8
Relación balón-arteria	$1,12 \pm 0,10$
SVB: soporte vascular biorreabsorbible.	

con la localización de los bordes. Los valores del análisis morfométrico de 106 disecciones identificadas por OCT después del implante de SF metálicos, previamente publicados, que fueron analizados con la misma metodología aplicada en el presente estudio, son presentados únicamente para que los resultados actuales sean considerados en perspectiva. La longitud promedio de las disecciones fue 1,80 mm, y todas se presentaron como *flaps*. Fueron identificados 1,43 *flap* por disección; 12 (3,6%) disecciones presentaron más de un *flap* visible. La abertura máxima de los *flaps* midió 0,17 mm con un área de 0,30 mm. La mayoría (89,3%) de las disecciones se limitó a la capa íntima/ateroma del vaso, con apenas tres (10,7%) disecciones que se extendían hasta la capa media. No se observaron disecciones profundas con extensión hasta la membrana elástica externa del vaso. En una sola disección proximal se identificó un hematoma intramural, con una longitud de 1,1 mm y una superficie máxima de 0,66 mm. No se observaron trombos intraluminales en ningún borde disecado. Aunque las disecciones localizadas en los bordes distales hayan presentado una tendencia a ser más largas $(2,14 \pm 1,36 \text{ mm frente a } 1,11 \pm 0,76 \text{ mm; } p = 0,11)$, no observamos diferencias significativas con respecto a la morfometría de las disecciones localizadas en los bordes distales, en comparación con las localizadas en los bordes proximales.

Evaluación seriada de los bordes disecados por la tomografía de coherencia óptica

La totalidad de los 28 bordes disecados tenían imágenes seriadas de OCT a los 6 meses de seguimiento. Al final de ese período, 26 (92,8%) disecciones cicatrizaron completamente, sin vestigio alguno de daño de borde visualizado en la evaluación de 6 meses (Figura 5). La tabla 5 presenta las características morfométricas de las dos disecciones que persistieron luego de los 6 meses. Cabe destacar que ambas eran superficiales (extensión hasta la capa íntima/ateroma) y localizadas en los bordes distales, además de haber presentado una reducción considerable en sus dimensiones.

A destacar, no hubo reducción significativa en las áreas y diámetros luminales de los bordes distales y proximales durante los 6 meses de evolución (Figura 6). Una disección en el borde proximal de un SVB implantado evolucionó con reestenosis y necesidad de nueva intervención (Figuras 6 y 7).

Seguimiento clínico

En el seguimiento clínico de 6 meses, la incidencia de ECAM fue del 4,5%. No hubo casos de muerte o infarto, y registramos un único caso de nueva intervención derivada de la reestenosis en el borde proximal de un SVB. Ese paciente presentó una disección en los bordes distal y proximal del SVB 3,0 x 14 mm implantado en la arteria circunfleja. A los 6 meses de seguimiento, el paciente presentaba una angina estable clase II con isquemia miocárdica documentada por test de esfuerzo. La evaluación con OCT reveló que la disección localizada en el borde distal todavía estaba presente y que el borde proximal, aunque con la disección completamente cicatrizada, evolucionó con una reducción significativa del área luminal pos procedimiento de 3,80 mm² a 1,57 mm². Debido a la presencia de angina y documentación de isquemia, el paciente fue sometido a una nueva intervención con implante de SF metálico.

DISCUSIÓN

El presente estudio representa la primera investigación sobre la incidencia de disecciones de borde luego de implante de SVBs poliméricos. Además de las imágenes de alta resolución provistas por la OCT, utilizamos una

Caracterización del tipo de placa en los segmentos de borde				
	Total (n = 28)	Bordes distales (n = 14)	Bordes proximales (n = 14)	Valor de p*
Característica del borde, n (%)				>0,99
Vaso normal	1 (3,6)	1 (7,1)	0	
Presencia de placa aterosclerótica	27 (96,4)	13(92,9)	14(100)	
Tipo de placa, n (%)				0,16
Fibrótica	7/27 (25,9)	5/13(38,5)	2/14(14,3)	
Fibrocalcificada	11/27(40,8)	6/13(46,1)	5/14(35,7)	
Lipídica	9/27 (33,3)	2/13(15,4)	7/14(50,0)	
Cuantificación de las placas ricas en lípido	n = 9	n = 2	n = 7	
Extensión longitudinal, mm	2,23 ± 1,34	$3,20 \pm 2,54$	1,95 ± 0,96	0,61
Espesor medio de la capa fibrosa, µm	286,8 ±114,4	178,0 ±67,9	317,8 ±107,8	0,12
Espesor mínimo de la capa fibrosa, µm	145,6 ±60,4	70,0 ±14,1	167,1 ±48,9	<0,01
FACF, n (%)	1(11,1)	1(50)	0(0)	N/A

TABLA 3

* Valor de poorresponde a la comparación entre bordes distales y bordes proximales. FACF: fibroateroma de capa fina; NA: no aplicable.

TABLA 4

Evaluación morfométrica de las disecciones de borde por la tomografía de coherencia óntica

optica					
	Total (n = 28)	Bordes distales (n = 14)	Bordes proximales (n = 14)	Valor de p*	Disecciones de SF metálicos (n = 106)†
Longitud de la disección, mm	1,80 ±1,17	2,14 ± 1,36	1,11 ± 0,76	0,11	2,04 ± 1,60
Morfología de la disección, n (%)				N/A	
Flap	28(100)	14(100)	14(100)		102(96,2)
Cavidad	0	0	0		13(12,3)
Número de flaps por disección	$1,43 \pm 0,50$	1,44 ± 0,52	1,27 ± 0,46	0,55	$1,45 \pm 0,77$
Profundidad máxima del flap, mm	$0,42 \pm 0,26$	0,51 ± 0,35	$0,40 \pm 0,24$	0,60	$0,62 \pm 0,39$
Abertura máxima del flap, mm	0,17 ± 0,11	$0,18 \pm 0,10$	$0,12 \pm 0,06$	0,15	$0,39 \pm 0,34$
Longitud máxima del flap, mm	$0,94 \pm 0,62$	$0,58 \pm 0,37$	$0,99 \pm 0,93$	0,46	$1,09 \pm 0,67$
Superficie del flap, mm ²	$0,30 \pm 0,34$	$0,29 \pm 0,26$	$0,34 \pm 0,50$	0,37	$0,39 \pm 0,39$
Profundidad de la disección, n (%)				0,54	
Capa íntima/ateroma	25 (89,3)	13(92,9)	12(85,7)		50 (47,2)
Capa media	3(10,7)	1 (7,1)	2(14,3)		51 (48,1)
Capa adventicia	0(0)	0(0)	0(0)		5(4,7)
Hematoma intramural, n (%)	1 (3,6)	0(0)	1 (7,1)	N/A	10(9,4)
Trombo intraluminal, n (%)	0(0)	0(0)	0(0)	N/A	4 (3,8)

*Valorde poorresponde a la comparación entre bordes distales y bordes proximales,^f Adaptado de Chamie et al¹⁰; SF: stent farmacológico; NA: no aplicable

metodología sistemática para la cuantificación detallada de la extensión y magnitud del daño vascular en los segmentos de borde, y también evaluamos de forma seriada la evolución de las disecciones durante 6 meses. Los hallazgos principales fueron: (1) los daños en los segmentos de borde son frecuentemente visualizadas por la OCT después del implante de SVBs; (2) las disecciones aquí consideradas fueron de pequeña magnitud, no limitaron el flujo coronario, y fueron, en su mayoría (89,3%), superficiales; (3) la incidencia de ateroma en los segmentos vasculares en los que se posicionaron los bordes de los SVBs fue alta

(96,4%), aunque parezcan "normales" en la angiografía; (4) la mayoría (92,8%) de las disecciones cicatrizó completamente en el curso de 6 meses, sin formación tisular excesiva, con únicamente un caso evolucionando con reestenosis; (5) la evolución clínica de los pacientes con disecciones de borde vistas solamente por la OCT, sin perjuicio del flujo coronario, transcurrió sin intercurrencias en la fase intrahospitalaria, con un solo caso de nueva revascularización después de 6 meses. No se registraron casos de infarto o trombosis asociados con las disecciones no tratadas.



Figura 5. Ejemplo de disección de borde cicatrizada. El panel superior presenta una vista longitudinal de la tomografía de coherencia óptica después del implante del soporte vascular biorreabsorbible. El segmento tratado, así como los 5 mm del borde distal, es delimitado por las líneas verticales amarillas. Obsérvese el segmento de disección en el borde distal del soporte vascular biorreabsorbible (flecha verde). El panel del medio presenta imágenes transversales a lo largo de los 5 mm del borde distal. Nótese la larga disección con morfología de *flap* (flechas amarillas). El panel inferior ilustra imágenes transversas a lo longo de los 5 mm del borde distal, correspondientes a las regiones presentadas en el panel del medio. Obsérvese la completa cicatrización de la disección, con restauración del contorno luminal suave y sin irregularidades. La estructura de pericardio visible a 1 hora ayuda en el corregistro de las imágenes pos procedimiento (panel del medio) y a los 6 meses (panel inferior). Los asteriscos blancos ilustran una placa calcificada, excéntrica, sobre la que se colocó el borde del soporte vascular biorreabsorbible.

Evaluación seriada de las disecciones de borde que persistieron luego de 6							
meses							
	Disección 1		Disección 2				
-	Post procedimiento	6 Meses	Post procedimiento	6 Meses			
Longitud longitudinal, mm	2,7	0,5	4,1	1,6			
Profundidad de la disección	Intimal	Intimal	Intimal	Intimal			
Profundidad máxima del flap, mm	0,94	0,50	0,19	0,25			
Abertura máxima del <i>flap,</i> mm	0,12	0,30	0,37	0,10			
Longitud máxima del <i>flap,</i> mm	1,29	0,79	1,50	0,59			

0,21

0,57

TABLA 5 Evaluación seriada de las disecciones de borde que persistieron luego de 6

Incidencia de las disecciones de borde

Superficie del flap, mm²

Se describieron disecciones de borde luego del implante del stent coronario en el 1,7 a 6,4% de los casos, por angiografía,^{3,6} con una incidencia que varió del 5 al 23%

cuando el resultado de la intervención coronaria percutánea era examinado con USIC.^{8,16} En un análisis reciente,¹⁰ investigamos con OCT 395 bordes de SF metálicos implantados en 249 lesiones de 230 pacientes. De manera global, la mayor resolución de la OCT identificó disecciones

0,46

0,14



Figura 6. Variación en las dimensiones luminales por la tomografía de coherencia óptica de los bordes disecados entre el período pos procedimiento y 6 meses. (A) Variación en las superficies luminales entre los períodos pos procedimiento y 6 meses en los bordes distales (líneas negras) y proximales (líneas rojas); (B) variación en los diámetros luminales entre los períodos pos procedimiento y 6 meses en los bordes distales (líneas negras) y proximales (líneas rojas). El círculo verde representa un paciente que presentó reestenosis en su borde proximal, con reducción significativa de sus superficies y diámetros luminales. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

en el 37,8% de las lesiones tratadas (26,8% de los 395 bordes analizados). En ese estudio, la investigación con OCT fue dividida en dos fases: en la fase I (setiembre a octubre de 2010; 108 pacientes y 112 lesiones), la OCT se utilizó en todos los pacientes consecutivos sometidos a intervención coronaria percutánea, mientras que en la fase II (noviembre de 2010 a junio de 2011; 122 pacientes y 137 lesiones), la OCT se utilizó a criterio del operador, de acuerdo con su práctica diaria. En la fase I, se identificaron disecciones en el 33,9% de las lesiones tratadas (25,4% de los 181 bordes evaluados), representando la incidencia real de las disecciones en los segmentos de borde después del implante de stents coronarios. En la fase II, la incidencia de disecciones fue mayor, observándose en el 40,9% de las lesiones tratadas (28% de los 214 bordes evaluados), y representa una estimativa de lo que sería esperado con el uso selectivo de la OCT, en situaciones que el operador juzgó necesario complementar la investigación con un método de imagen invasivo (por ejemplo: haziness angiográfico en el segmento de borde, step-up/step-down etc.). A pesar de que la mayoría (52,8%) de las disecciones ha

sido clasificada como profunda (extensión hasta la capa media o adventicia), se señala que solamente el 16% de las disecciones identificadas por la OCT fueron también visualizadas por la angiografía. Estas cifras ilustran las diferencias de resolución entre la angiografía y los métodos de imagen invasivos, como USIC y OCT.

En el presente estudio, se identificaron disecciones en el 30,7% de los 91 bordes analizados luego de implante de SVBs poliméricos. La mayoría era superficial (89,3% restringidas a la capa íntima/ateroma), y ninguna fue vista por la angiografía. Además, la distribución de las disecciones fue semejante entre los bordes distal y proximal de los SVBs implantados, al contrario de lo que fue previamente reportado con stents metálicos, siendo que la incidencia de las disecciones suele ser mayor en el borde distal.^{10,17} Algunos aspectos técnicos pueden explicar esta discrepancia: (1) en el presente estudio, las lesiones tratadas tenían una menor complejidad, menos calcificación y eran más cortas; (2) los vasos con grandes desproporciones entre las partes proximal y distal fueron



Figura 7. Caso de disección de borde que evolucionó con reestenosis. El panel superior presenta imágenes transversales a lo largo de los 5 mm del borde distal. Las flechas blancas indican las astas del soporte vascular biorreabsorbible posicionadas sobre una placa fibrótica excéntrica. Obsérvese la larga disección con coexistencia de dos *flaps* (flechas amarillas). El panel inferior ilustra imágenes transversales a lo largo de los 5 mm del borde distal, correspondientes a las regiones presentadas en el panel superior. Obsérvese la completa cicatrización de la disección, pero con significativa reducción del área luminal, que resultó en una reestenosis. El corregistro de las imágenes adquiridas pos procedimiento y a los 6 meses fue posible por la utilización de las distancias entre el borde del soporte vascular biorreabsorbible y la presencia de una gran rama lateral en el milímetro 4.

excluidos, minimizando el riesgo de daño en los segmentos distales, generalmente de menor calibre; (3) por protocolo, los SVBs implantados deberían promover la cobertura completa de la lesión por la angiografía, evitándose así el posicionamiento de los bordes del dispositivo sobre regiones con gran carga de placa; (4) la post-dilatación (cuando fue realizada) se hizo con balones no complacientes, con diámetros como máximo 0,5 mm mayores que el diámetro del SVB implantado, evitando el estiramiento exagerado de los bordes del dispositivo; (5) el posicionamiento del balón de post-dilatación fue generalmente hecho sobre la marca radiopaca del dispositivo, que se ubica a 0,3 mm del borde del SVB, minimizando el riesgo de insuflación del balón fuera de los límites del SVB. Por lo tanto, el rigor técnico empleado y la selección de anatomías menos complejas, pueden haber atenuado las posibilidades de daño desigual entre los bordes distal y proximal mientras que los efectos de las astas más gruesas del SVB actuaron de forma semejante en ambas extremidades.

Influencia de la presencia y tipo de placa en los segmentos de borde

La cobertura incompleta de la lesión se asoció con el riesgo aumentado de complicaciones del procedimiento y con una peor evolución clínica en el mediano plazo.^{18,19} En un estudio de 82 disecciones de borde visualizadas por el USIC, la excentricidad de la placa localizada en los bordes

del SF se identificó como predictor independiente para la incidencia de dicha complicación (odds ratio - OR = 1,4; intervalo de confianza del 95% - IC 95%: 1,1- 1,9; p = 0,02).¹⁶ En el análisis de 395 bordes de SF, la presencia de placa aterosclerótica se encontró en el 80,7% por la OCT, con incidencia significativamente mayor en los bordes que presentaban disecciones (95,3% de los bordes disecados frente a 75,4% de los bordes sin disección; p < 0,001). El análisis multivariado reveló que la presencia de placa aterosclerótica en el segmento de borde de stents metálicos aumentó significativamente el riesgo de incidencia de disecciones, en seis veces (OR = 6,1 5; IC 95% 2,09-18,11; p = 0,001).

Para la aparición de disecciones tuvieron mucha influencia no solamente la presencia de la placa, sino también sus características. Aunque las placas fibróticas hayan sido más frecuentemente identificadas en bordes no disecados, la prevalencia de placas fibrocalcificadas y lipídicas no fue significativamente diferente entre los bordes con y sin disección. Por otra parte, las placas fibrocalcificadas presentaron una mayor distribución circunferencial (ángulo del calcio: $125,7 \pm 77,9^{\circ}$ vs. $65,4 \pm 44,3^{\circ}; p < 0,001$) y eran más superficiales (distancia del calcio hasta el lumen: $0,07 \pm 0,07$ mm frente a $0,15 \pm 0,12$ mm; p < 0,001) en los bordes disecados. Las placas lipídicas localizadas en los bordes disecados presentaron una capa fibrosa más fina ($65,9 \pm 38,3$ µm frente a 1 03,07 $\pm 44,6$ µm; p = 0,018), y mayor prevalencia de fibroateromas de

capa fina (58,3% frente a 1 9%; p = 0,037), en comparación con las placas lipídicas en bordes sin disecciones. En el análisis multivariado, el posicionamiento del borde de un stent sobre un fibroateroma de capa fina aumentó el riesgo de disección de borde en seis veces (OR: 6.16: IC 95% 1.42-26,69; p = 0.016). Un análisis exploratorio adicional demostró que un espesor mínimo de capa fibrosa < 80 µm sería el mejor punto de corte para predecir la aparición de disecciones cuando los bordes del stent son colocados sobre una placa lipídica (con sensibilidad del 73,9% y especificidad del 72,5%). En cuanto a las placas fibrocalcificadas, su sola presencia en el segmento de borde no fue identificada como predictor para la aparición de disecciones. Al contrario, la mayor distribución circunferencial del calcio fue predictora independiente del desarrollo de disecciones (OR: 1,02 para cada aumento de 1° en la angulación del calcio; IC 95% 1,00-1,03; p = 0,017). Un ángulo de calcificación $\ge 72^{\circ}$ fue identificado como el mejor punto de corte para predecir la aparición de disecciones cuando los bordes del stent son posicionados sobre una placa calcificada (con sensibilidad del 73,9% y especificidad del 72,5%).10

Los resultados del presente estudio están alineados con datos previos. De los 28 bordes disecados, solamente 1 no presentaba enfermedad aterosclerótica según la OCT, a pesar del aspecto angiográfico "normal". De acuerdo con relatos previos, las placas fibrocalcificadas fueron las más prevalentes (40,8%), y las placas ricas en lípidos representaban un tercio (33,3%) de las identificadas en los segmentos de borde. El promedio del espesor mínimo de la capa fibrosa (145,5 ± 60,4 un) fue considerablemente mayor del que reportamos previamente para SF metálicos;¹⁰ sólo una placa lipídica cumplió los criterios para ser clasificada como fibroateroma de capa fina. Esto puede explicarse por la menor complejidad clínica y anatómica de la población incluida en el presente estudio.

La alta prevalencia de enfermedad aterosclerótica en los segmentos de borde, que se presentan normales según la angiografía, denota la mayor sensibilidad de los métodos invasivos de alta resolución para identificar enfermedad, pero también refuerza la necesidad de una técnica ajustada durante el procedimiento, tratando de minimizar los riesgos de complicaciones. La guía con OCT puede ser útil para seleccionar las dimensiones del stent e identificar segmentos del vaso con menor riesgo para disecciones, lo que pude ser especialmente importante con los dispositivos de mayor perfil, como los SVBs poliméricos.

Magnitud de las disecciones de borde, evolución e implicaciones clínicas

El daño vascular con ruptura de la placa puede exponer sus componentes protrombóticos y provocar una trombosis aguda o subaguda.^{5,6} De hecho, las disecciones de borde fueron asociadas con un aumento en la incidencia de trombosis y ECAM.^{3-6,20} En general, estas disecciones tienen grandes dimensiones y se asocian con características angiográficas más complejas (disecciones tipo B a F).^{3,6,20} Por el contrario, las disecciones más superficiales, más cortas y menos complejas, que no limitan el flujo coronario, se asociaron con una buena evolución clínica.^{10,16,17,21}

En nuestra serie de disecciones de borde de SF, las disecciones más compleias, más largas, de mayor magnitud v más profundas fueron tratadas según la decisión del operador. Las disecciones dejadas sin tratamiento adicional fueron más cortas, menos complejas, más superficiales, y generalmente vistas únicamente con OCT, y presentaron una evolución clínica favorable al final de 1 año, de modo semejante al grupo de pacientes tratados con SF sin disecciones de borde. Como las disecciones más "graves" fueron tratadas previamente, el estudio es insuficiente para brindar recomendaciones sobre qué tipos y tamaños de disección de borde se asociarían con desenlaces adversos y deberían ser tratadas. Por lo demás, el estudio indicó ciertas características morfométricas, que se asociaron a una buena evolución clínica y podrían ser manejadas de manera conservadora, sin tratamiento mecánico adicional, a saber: longitud < 1,80 mm, menos de dos flaps concomitantes, profundidad del *flap* \leq 0.52 mm, abertura del *flap* \leq 0.33 mm, y disecciones que no se extienden a la capa media.¹⁰ Las características de las disecciones observadas en el presente estudio cumplen los criterios arriba mencionados y corroboran la buena evolución clínica observada, sin casos documentados de infarto periprocedimiento o trombosis aguda/subaguda.

En el largo plazo, la pared arterial responde al daño mecánico con una serie de mecanismos celulares y moleculares implicados en la formación intimal y el remodelamiento vascular, que pueden en última instancia llevar a la reestenosis.²² En el estudio de Radu et al.¹⁷, la cicatrización de las 22 disecciones analizadas ocurrió de forma favorable, con únicamente dos disecciones que persistieron luego de 1 año. Resulta interesante que esas dos disecciones presentaban las mayores dimensiones al final del procedimiento índice (longitudes de 2,81 y 2,42 mm). En este estudio no se ha documentado ningún caso de reestenosis. Hubo dos casos de disecciones que persistieron luego de 6 meses. Una de esas disecciones tenía una longitud (2,7 mm) semejante al caso reportado por Radu et al.,¹⁷ mientras que la otra era considerablemente más larga (4,1 mm). Todas eran superficiales, limitadas a la capa íntima/ateroma del vaso. Además, observamos reducciones considerables en las dimensiones de tales disecciones, lo que sugiere un proceso activo de cicatrización. El echo de no haber ocurrido una reducción significativa en las áreas luminales en los segmentos de borde sometidos a daño sugiere que el proceso de cicatrización de las disecciones sea benigno, con probable "sellado" de los flaps en vez de llenado de los espacios por tejido neointimal o materiales de la placa.⁸ De hecho, una sola disección evolucionó con reestenosis y requirió una nueva

intervención. Aunque dicha disección estuviese limitada al ateroma (Figura 7), era relativamente larga (3,8 mm de longitud) y tenía una morfología de mayor complejidad, o sea, tres *flaps* visibles en el segmento de mayor daño. En el estudio de Radu et al.¹⁷ y en nuestra serie de disecciones de borde en SF, la evolución clínica de los pacientes con disecciones superficiales y de pequeña magnitud según la OCT fue favorable, sin casos de nuevas intervenciones debido a reestenosis. La rareza de este evento en nuestra población impide la verificación de las características morfométricas que serían predictoras de reestenosis o persistencia de las disecciones en el seguimiento de mediano plazo.

Limitaciones

La principal limitación de nuestro estudio fue la inclusión de una población seleccionada, con baja complejidad clínica y angiográfica. Los datos sobre la incidencia y la magnitud de las disecciones de borde aquí descritas pueden entonces no representar la incidencia real con la utilización de SVBs poliméricos en una población con lesiones más complejas, más representativa de la práctica clínica diaria.

El número relativamente pequeño de pacientes, además de la baja complejidad, puede ser insuficiente para detectar una cantidad significativa de eventos raros como trombosis aguda/subaguda o reestenosis de borde en el seguimiento. Por lo tanto, no pueden hacerse recomendaciones acerca de qué características morfométricas se asociarían a eventos adversos y requerirían tratamiento. Por el momento, el presente estudio corrobora datos previos que indican que las disecciones pequeñas y superficiales, solamente vistas por la OCT, y que no limitan el flujo coronario tienen una buena evolución clínica y pueden ser dejadas sin tratamiento mecánico adicional.

CONCLUSIONES

La incidencia de disecciones de borde por la tomografía de coherencia óptica, después de implante de soportes vasculares biorreabsorbibles poliméricos, con alto perfil, astas más gruesas, y que requieren una técnica más rigurosa para su implante, fue alta (30,7%), aunque no diferente de la observada luego del implante de stents farmacológicos metálicos. Estas disecciones fueron, en su mayoría, superficiales, de pequeña magnitud y no comprometían el flujo coronario. Ninguna fue vista por angiografía. La cicatrización fue favorable, sin reducción significativa de las dimensiones luminales, y con el 92,8% de las disecciones completamente resueltas en el curso de 6 meses. No se documentó ningún caso de infarto o trombosis en la fase intrahospitalaria, y un solo caso de reestenosis que requirió una nueva intervención a los 6 meses. Estos hallazgos contribuyen al cuerpo de evidencias de que las disecciones de pequeña magnitud y no limitadoras de flujo, frecuentemente vistas por la alta resolución de la tomografía de coherencia óptica, tienen buena evolución clínica y pueden ser manejadas de forma conservadora, sin tratamiento mecánico adicional.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

REFERENCIAS

- Waller BF. "Crackers, breakers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, burners, welders and melters"—the future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical-morphologic assessment. J Am Coll Cardiol. 1 989;13(5):969-87.
- Farb A, Virmani R, Atkinson JB, Kolodgie FD. Plaque morphology and pathologic changes in arteries from patients dying after coronary balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol. 1990;16(6):1421-9.
- Cutlip DE, Bairn DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. Circulation. 2001; 103(15):1967-71.
- Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Sa-tler LF, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. Circulation. 2003;108(1):43-7.
- Rogers JH, Lasala JM. Coronary artery dissection and perforation complicating percutaneous coronary intervention. The J Invasive Cardiol. 2004;16(9):493-9.
- Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM, Airoldi F, Cos-grave J, Chieffo A, et al. Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drµg-eluting stent implantation. Eur Heart J. 2006;27(5):540-6.
- Choi SY, Witzenbichler B, Maehara A, Lansky AJ, Guagliumi G, Brodie B, et al. Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) substudy. Circ Cardiovasc Interv. 2011;4(3):239-47.
- Sheris SJ, Canos MR, Weissman NJ. Natural history of intravascular ultrasound-detected edge dissections from coronary stent deployment. Am Heart J. 2000;139(1 Pt 1):59-63.
- Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins AM, Simon DI. ntracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. JACC Cardiovasc nterv. 2009;2(11):1035-46.
- Chamie 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 nterv. 201 3;6(8):800-13.
- Holmes DR Jr, Holubkov R, Vlietstra RE, Kelsey SF, Reeder GS, Dorros G, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. J Am Coll Cardiol. 1988;12(5):1149-55.
- TIMI Study Goup. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. N Engl J Med. 1 985;312(14):932-6.
- 1 3. Tearney GJ, Regar E, AkasakaT, AdriaenssensT, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography

studies: a report from the International Working Group for ntravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. J Am Coll Cardiol. 2012;59(12):1058-72.

- 14. Velican D, Velican C. Comparative study on age-related changes and atherosclerotic involvement of the coronary arteries of male and female subjects up to 40 years of age. Atherosclerosis. 1981;:38(1-2):39-50.
- S. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. Circulation. 2002;106(13):1640-5.
- Liu X, Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, Weisz G, Dangas GD, et al. Intravascular ultrasound assessment of the incidence and predictors of edge dissections after drµg-eluting stent implantation. JACC Cardiovasc Interv. 2009;2(10):997-1004.
- Radu MD, Raber L, Heo J, Gogas BD, Jorgensen E, Kelbaek H, etal. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drµg-eluting stent implantation. Euro Intervention. 2014;9(9):1085-94.
- 18. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G,

Tanabe K, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. Circulation. 2003;108(3):257-60.

- Costa MA, Angiolillo DJ, Tannenbaum M, Driesman M, Chu A, Patterson J, et al. Impact of stent deployment procedural factors on long-term effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents (final results of the multicenter prospective STLLR trial). Am J Cardiol. 2008;101(12):1704-11.
- van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. J Am Col Cardiol. 2009;53(16):1399-409.
- Kume T, Okura H, Miyamoto Y, Yamada R, Saito K, Tamada T, et al. Natural history of stent edge dissection, tissue protrusion and incomplete stent apposition detectable only on optical coherence tomography after stent implantation - preliminary observation. Circ J. 2012;76(3):698-703.
- Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drµgeluting stents. Circulation. 2005;111(17):2257-73.