



**Universidad de Valladolid**



PROGRAMA DE DOCTORADO EN  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LAS  
ARTERIAS CORONARIAS TRATADAS CON PLATAFORMAS  
CORONARIAS BIOABSORBIBLES ABSORB BVS**

Presentada por **Luis Renier Goncalves-Ramírez**  
para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

**Dr. Ignacio J. Amat-Santos**

Cardiólogo Intervencionista del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Profesor Asociado de Cardiología de la Universidad de Valladolid.

**Dr. J. Alberto San Román Calvar**

Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Profesor Asociado de Cardiología de la Universidad de Valladolid.





**Universidad de Valladolid**



## NOTA DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN:

### Conflicto de interés:

No existen conflictos de interés con respecto a la información presentada en esta tesis doctoral.

### Fuentes de financiación:

El Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid recibió una beca no condicionada por parte de Abbott Vascular para el desarrollo de los estudios REPARA y REPARA-QALY.



**“Somos dueños de nuestros silencios y esclavos de nuestras palabras”**

Mahatma Gandhi

**“Lo que nos hace grandes es el hecho de que podamos ver lo pequeño que somos”**

Martí Montferrer



## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Ignacio J. Amat-Santos y J. Alberto San Román Calvar.

Al servicio de cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), en especial a Hipólito Gutiérrez, Itziar Gómez y Carlos Alonso, siempre dispuestos a ayudar.

A Felipe Fernández Vázquez, una persona meticulosa, correcta y cercana.

Gracias por estar allí cuando lo he necesitado.

Al servicio de cardiología del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), especialmente a Armando Pérez de Prado, Carlos Cuellas, María López y Tomás de Benito.

Gracias por dejarme formar parte del equipo.

A Omar Abdul-Jawad Altisent, Roman Poliszczuk y Rishi Puri, así como al resto del equipo que formó parte del proyecto SAFE 3.

A los pacientes y compañeros de trabajo de las unidades de cardiología intervencionista del HCUV y el CAULE.

A mi esposa Sonia y mis hijos Diego y Agustín, por el amor y el apoyo incondicional, a pesar del tiempo familiar robado para este proyecto.

A mis padres, Delio y Oneida, por anteponer el bienestar de sus hijos al suyo propio; y en especial a ella, por señalar el camino.

A Francisco y Arianna, por no dejarme parar, siempre obligándome a avanzar. Finalmente a Cecilio, Cristina, Gemma y Castrodeza, así como al resto de familiares y amigos.



<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>13</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>16</b>
<b>LISTA DE TABLAS.....</b>	<b>18</b>
<b>I- RESUMEN .....</b>	<b>19</b>
I-1- RESUMEN.....	20
I-2- ABSTRACT.....	22
<b>II- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>24</b>
II-1- DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	25
II-1.1- CARDIOPATIA ISQUÉMICA: .....	25
II-1.2- PLATAFORMAS CORONARIAS BIOREABSORBIBLES: .....	28
II-1.2.1- ABSORB BIORESORBABLE VASCULAR SCAFFOLD:.....	30
II-1.2.1.1- Ensayos clínicos aleatorizados realizados con Absorb BVS: .....	31
II-1.2.1.2- Metanálisis realizados con Absorb BVS:.....	41
II-1.2.1.3- Otros estudios clínicos realizados con Absorb BVS: .....	45
II-1.2.2- DESOLVE SCAFFOLD: .....	48
II-1.2.3- ART BIORESORBABLE SCAFFOLD:.....	49
II-1.2.4- FANTOM SCAFFOLD: .....	50
II-1.2.5- MERES- 100 SCAFFOLD: .....	50
II-1.2.6- MAGMARIS BIORESORBABLE MAGNESIUM SCAFFOLD: .....	51
II-1.3- REPARACIÓN VASCULAR TRAS IMPLANTE DE STENTS:.....	52
II-1.3.1- RESTAURACIÓN ESTRUCTURAL DEL ENDOTELIO TRAS EL INTERVENCIONISMO CORONARIO:.....	53
II-1.3.2- RESTAURACIÓN FUNCIONAL DEL ENDOTELIO TRAS EL INTERVENCIONISMO CORONARIO:.....	58

II-1.4- VASORREACTIVIDAD CORONARIA: .....	61
II-1.5- TÉCNICAS DE IMAGEN USADAS PARA EVALUAR LA REPARACIÓN VASCULAR (IN VIVO) TRAS EL IMPLANTE DE STENTS CORONARIOS:.....	63
II-2- JUSTIFICACIÓN.....	65
II-2.1- JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN: .....	65
<b>III- HIPÓTESIS .....</b>	<b>67</b>
III-1- HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	68
III-1.1- DEFINICIÓN DE LA HIPÓTESIS DE TRABAJO:.....	68
<b>IV- OBJETIVOS.....</b>	<b>69</b>
IV-1- DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS .....	70
IV-1.1- OBJETIVO GENERAL:.....	70
IV-1.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	70
<b>V- MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>71</b>
V-1- ÁMBITO DEL ESTUDIO .....	72
V-1.1- DELIMITACIÓN DEL ÁMBITO DE TRABAJO: .....	72
V-1.1.1- COHORTE 3:.....	72
V-1.1.2- COHORTE 5: .....	73
V-2- DISEÑO DEL ESTUDIO .....	73
V-2.1- DISEÑO METODOLÓGICO:.....	73
V-2.2- POBLACIÓN:.....	73
V-2.3- CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	74
V-2.4- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: .....	74
V-3- PROTOCOLO DE ACTUACIÓN .....	74
V-3.1- ASPECTOS ÉTICOS:.....	74
V-3.2- RECOGIDA DE DATOS: .....	75

V-3.3- CATETERISMO CARDIACO:.....	76
V-3.4- ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA ANGIOGRAFÍA: .....	76
V-3.5- ADQUISICIÓN DE IMAGENES INTRACORONARIAS:.....	78
V-3.6- ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES OBTENIDAS EN LA OCT: .....	78
V-3.6.1- ANÁLISIS OCT - COHORTE 3: .....	79
V-3.6.1.1- Medidas cualitativas: .....	79
V-3.6.1.2- Medidas cuantitativas: .....	79
V-3.6.2- ANÁLISIS OCT - COHORTE 5: .....	80
V-3.6.2.1- Variables usadas en el análisis estructural: .....	81
V-3.6.2.2- Variables usadas en el análisis funcional: .....	81
V-3.7- TEST DE VASORREACTIVIDAD CORONARIA:.....	82
V-3.7.1- VASORREACTIVIDAD CORONARIA DEPENDIENTE DEL ENDOTELIO:.....	82
V-3.7.2- VASORREACTIVIDAD CORONARIA INDEPENDIENTE DEL ENDOTELIO: .....	83
V-3.7.3- PREPARACIÓN DE FÁRMACOS VASORREACTIVOS:.....	83
V-4- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	84
V-4.1- MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO: .....	84
<b>VI- RESULTADOS .....</b>	<b>85</b>
VI-1- COHORTE 3.....	86
VI-1.1- CARACTERÍSTICAS BASALES: .....	86
VI-1.2- SEGUIMIENTO CLÍNICO Y CATETERISMO CARDÍACO CONTROL: .....	88
VI-1.3- ANÁLISIS ESTRUCTURAL CON OCT: .....	88
VI-1.4- ESTUDIO DE VASORREACTIVIDAD CORONARIA:.....	92
VI-2- COHORTE 5.....	94
VI-2.1- CARACTERÍSTICAS BASALES: .....	94
VI-2.2- SEGUIMIENTO CLÍNICO Y CATETERISMO CARDÍACO CONTROL: .....	96
VI-2.3- ANÁLISIS ESTRUCTURAL CON OCT: .....	98

VI-2.4- ESTUDIO DE VASORREACTIVIDAD CORONARIA:.....	101
VI-2.4.1- CAMBIOS CLÍNICOS SEGÚN OPERADOR:.....	101
VI-2.4.2- CAMBIOS ANGIOGRÁFICOS SEGÚN QCA: .....	102
VI-2.4.3- CAMBIOS LUMINALES SEGÚN OCT: .....	104
<b>VII- DISCUSIÓN .....</b>	<b>107</b>
VII-1- PRINCIPALES HALLAZGOS.....	108
VII-1.1- DESCRIPCIÓN GENERAL: .....	108
VII-1.2- EVENTOS CLÍNICOS: .....	109
VII-1.3- PROCESO DE REABSORCIÓN: .....	110
VII-1.4- CAMBIOS ESTRUCTURALES:.....	112
VII-1.5- CAMBIOS FUNCIONALES: .....	114
VII-2- CORRELACIÓN DE HALLAZGOS .....	115
VII-2.1- CORRELACIÓN CLÍNICA: .....	115
VII-3- LIMITACIONES .....	117
VII-3.1- LIMITACIONES DEL ESTUDIO: .....	117
VII-4- IMPLICACIONES .....	118
VII-4.1- IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: .....	118
<b>VIII-CONCLUSIONES .....</b>	<b>119</b>
<b>IX- ANEXOS.....</b>	<b>121</b>
IX-1- ANEXO 1 .....	122
IX-1.1- ARTÍCULO 1:.....	122
IX-1.2- ARTÍCULO 2:.....	131
IX-1.3- ARTÍCULO 3:.....	139
IX-1.4- ARTÍCULO 4:.....	148
IX-1.5- ARTÍCULO 5:.....	158

IX-2- ANEXO 2.....	166
IX-2.1- INFORME DEL COMITÉ DE ETICA (COHORTE 3):.....	166
IX-2.2- RESUMEN METODOLÓGICO (COHORTE 3): .....	170
IX-2.3- PROTOCOLO DE ACTUACIÓN (COHORTE 3):.....	175
IX-2.4- MODELO DE RECOGIDA DE DATOS (COHORTE 3):.....	178
IX-2.5- VARIABLES INCLUIDAS (COHORTE 3):.....	181
IX-2.6- CONSENTIMIENTO INFORMADO (COHORTE 3): .....	184
IX-3- ANEXO 3.....	191
IX-3.1- INFORME DEL COMITÉ DE ETICA (COHORTE 5):.....	191
IX-3.2- RESUMEN METODOLÓGICO (COHORTE 5): .....	194
IX-3.3- PROTOCOLO DE ACTUACIÓN (COHORTE 5):.....	199
IX-3.4- MODELO DE RECOGIDA DE DATOS (COHORTE 5):.....	203
IX-3.5- VARIABLES INCLUIDAS (COHORTE 5):.....	206
IX-3.6- CONSENTIMIENTO INFORMADO (COHORTE 5): .....	209
<b>X-BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>216</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

**Absorb BVS:** Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (Inglés).

**Ac AR-F-VIII:** Anticuerpos contra el Antígeno Relacionado con el Factor VIII.

**ACh:** Acetilcolina.

**ALMd:** Área Luminal Media.

**ALMn:** Área Luminal Mínima.

**ALR:** Área Luminal de Referencia.

**ART:** Arterial Remodeling Technologies (Inglés).

**ARE:** Área Residual de Estenosis.

**BRS:** BioResorbable Scaffold (Inglés).

**BMS:** Bare Metal Stent (Inglés).

**BVS:** Bioresorbable Vascular Scaffold (Inglés).

**CAT:** Colina Acetil Transferasa.

**CI:** Cardiopatía Isquémica.

**CRF:** Case Report Form.

**DES:** Drug Eluting Stent (Inglés).

**DE:** Desviación estándar.

**DLMn:** Diámetro Luminal Mínimo.

**DLMd:** Diámetro Luminal Medio.



**DLMx:** Diámetro Luminal Máximo.

**DVD:** Disco Versátil Universal.

**eNOS:** endothelial Nitric Oxide Synthasa (Inglés).

**IA:** Índice de Asimetría.

**IE:** Índice de Excentricidad.

**IC:** Intervalo de Confianza.

**ICP:** Intervención Coronaria Percutánea.

**IQ:** Intervalo Intercuartílico.

**IV:** Intravenoso.

**IVUS:** IntraVascular UltraSound (Inglés).

**IWG-IVOCT:** International Working Group for Intravascular OCT Standardization and Validation (Inglés).

**FCVE:** Factor de Crecimiento Vascular Endotelial.

**MACE:** Major Acute Coronary Events (Inglés).

**NO:** Nitric Oxide (Inglés).

**NTG:** Nitroglicerina.

**OCT:** Optical Coherence Tomography (Inglés).

**OR:** Odds Ratio.

**PECAM:** Platelet/Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (Inglés).

**QCA:** Quantitative Coronary Angiography (Inglés).

**RR:** Riesgo Relativo.

**TFG:** Tasa de Filtrado Glomerular.

**SCA:** Síndrome coronario agudo.

**SCACEST:** Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST.

**SCASEST:** Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del ST.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Principales causas de muerte a nivel mundial .....	26
<b>Figura 2:</b> Análisis microscópico de la respuesta endotelial tras implante de stents sin fármaco .....	54
<b>Figura 3:</b> Análisis inmunohistoquímico de la respuesta endotelial tras implante de stents sin fármaco .....	56
<b>Figura 4:</b> Evolución histológica del endotelio tras implantar diferentes tipos de stents coronarios .....	57
<b>Figura 5:</b> Marcadores inmunohistoquímicos de madures funcional endotelial en modelo coronario porcino .....	60
<b>Figura 6:</b> Mecanismo de acción de los vasodilatadores coronarios .....	62
<b>Figura 7:</b> Proyecciones estándar en una coronariografía .....	77
<b>Figura 8:</b> Análisis estructural con OCT de segmentos coronarios tratados con Absorb BVS a los 3 años de seguimiento (Cohorte 3) .....	91
<b>Figura 9:</b> Análisis angiográfico con QCA de diámetro luminal mínimo en diferentes segmentos coronarios tras aplicar test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 3) .....	92
<b>Figura 10:</b> Análisis de regresión multivariable mixto del diámetro luminal mínimo calculado con QCA en diferentes segmentos coronarios tras aplicar test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 3) .....	93
<b>Figura 11:</b> Análisis estructural con OCT de un subgrupo de pacientes (Cohorte 5) ..	100
<b>Figura 12:</b> Análisis angiográfico con QCA de diámetro luminal mínimo en diferentes segmentos coronarios tras aplicar test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 5) .....	102

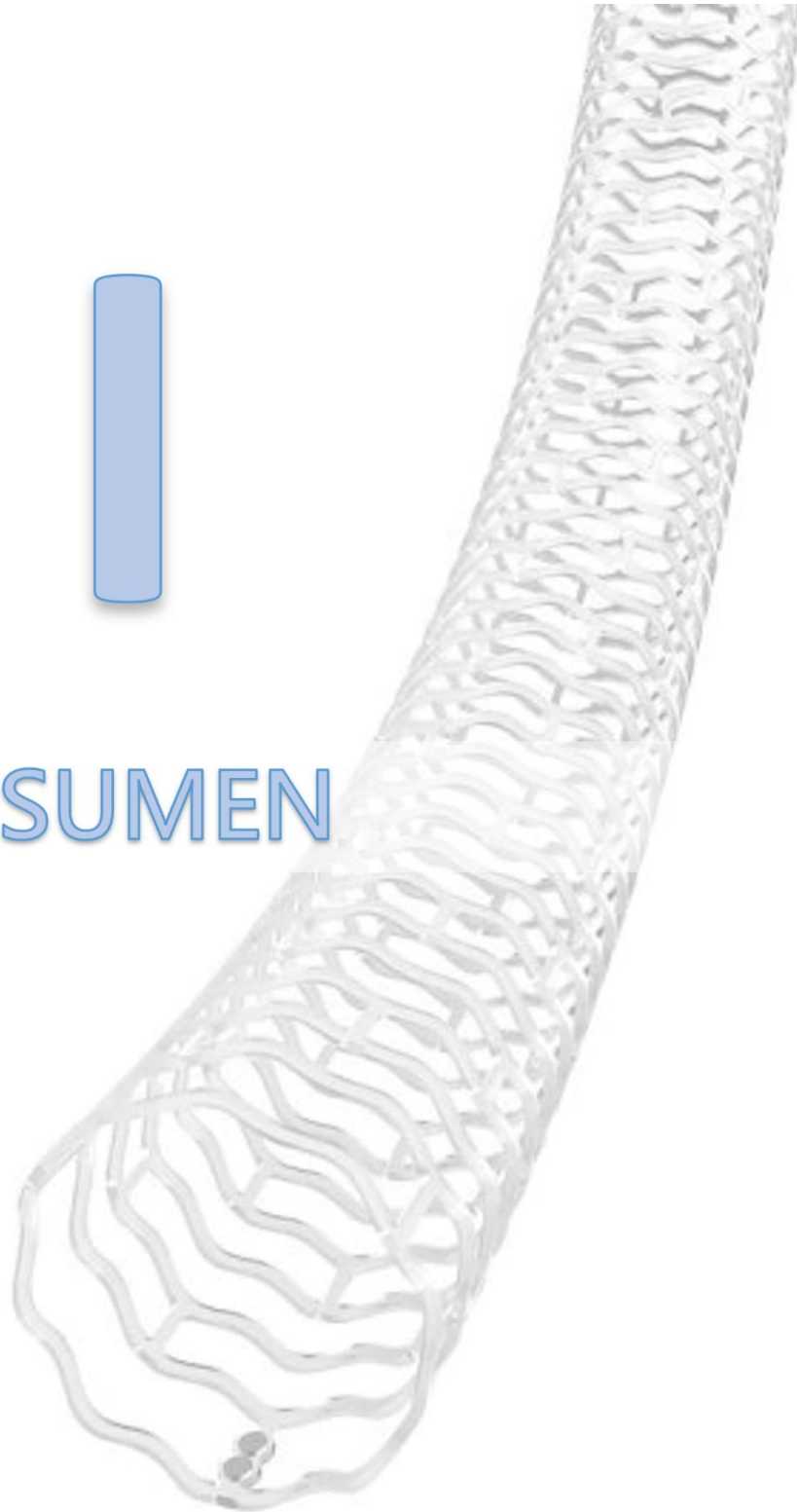
<b>Figura 13:</b> Análisis de regresión multivariable mixto del diámetro luminal mínimo calculado con QCA en diferentes segmentos coronarios tras aplicar test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 5) .....	103
<b>Figura 14:</b> Análisis funcional de segmentos coronarios tratados con Absorb BVS (Cohorte 5) .....	106
<b>Figura 15:</b> Ácido poliláctico .....	111
<b>Figura 16:</b> Estabilización de placas con Absorb BVS (Cohorte 5) .....	113

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Características técnicas de las plataformas coronarias bioabsorbible disponibles en la actualidad: .....	29
<b>Tabla 2:</b> Ensayos clínicos aleatorizados publicados con Absorb BVS .....	33
<b>Tabla 3:</b> Metanálisis publicados con dispositivo Absorb BVS .....	42
<b>Tabla 4:</b> Características basales (Cohorte 3) .....	86
<b>Tabla 5:</b> Seguimiento clínico y hallazgos en el cateterismo cardíaco (Cohorte 3) .....	89
<b>Tabla 6:</b> Análisis estructural con OCT (Cohorte 3) .....	90
<b>Tabla 7:</b> Características basales (Cohorte 5). .....	94
<b>Tabla 8:</b> : Seguimiento clínico y hallazgos en el cateterismo cardíaco (Cohorte 5) ...	97
<b>Tabla 9:</b> Análisis estructural con OCT (Cohorte 5) .....	99
<b>Tabla 10:</b> Máximo efecto con test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 5) .....	105



# RESUMEN



## I-1- RESUMEN

### **I-1.1- INTRODUCCIÓN:**

La reabsorción completa de los dispositivos Absorb BVS (Abbott Vascular, USA), así como la recuperación estructural y funcional de las arterias coronarias, aún no ha sido demostrada de forma definitiva en pacientes de la práctica clínica diaria.

### **I-1.2- OBJETIVOS:**

Analizar los cambios morfológicos que sufren las arterias coronarias durante el proceso de reabsorción de los dispositivos Absorb BVS, así como el estado de la vasorreactividad coronaria endotelio dependiente e independiente.

### **I-1.3- MÉTODO:**

Estudio ambispectivo, multicéntrico y no aleatorizado, que comparó los aspectos morfológicos y funcionales de las arterias coronarias en dos cohortes de pacientes que habían sido tratados con Absorb BVS, una con 3 años de seguimiento (Cohorte 3) y otra con 5 años (Cohorte 5).

### **I-1.4- RESULTADOS:**

Un total de 92 pacientes y 102 segmentos arteriales tratados con Absorb BVS fueron reclutados y analizados en la Cohorte 3, obteniendo una relación dispositivo / arteria de 1,3. La mediana del tiempo de seguimiento fue 3,2 años [3,1 - 3,6], se detectaron 3 casos de trombosis del dispositivo y 5 casos de reestenosis. Se identificaron struts en el 80 % de las arterias coronarias evaluadas con tomografía de coherencia óptica (OCT),

presentando signos de dismantelamiento en el 29% de los casos. La OCT mostró un tejido neointimal de aspecto fibroso en el 84% de los casos. El test de acetilcolina (ACh) mostró que la respuesta vasomotora dependiente del endotelio estaba abolida en los segmentos tratados con Absorb BVS. El test de nitroglicerina (NTG) mostro que la vasomoción coronaria independiente del endotelio también estaba ausente. Con respecto a la Cohorte 5, un total de 31 pacientes y 44 segmentos coronarios tratados con dispositivos Absorb BVS fueron evaluados (relación Absorb BVS / arteria = 1,4), el seguimiento medio fue de  $60,5 \pm 4,6$  meses, se registró una trombosis tardía del dispositivo y una reestenosis. Ningún strut fue identificado en la OCT, encontrando en su lugar tejido neointimal de aspecto fibroso, con reducción concéntrica del área luminal ( $8,84 \text{ mm}^2 \pm 1,6$  vs.  $6,64 \text{ mm}^2 \pm 2,19$ ,  $p < 0,001$ ) y estabilización de las placas vulnerables (56,5% vs. 16,7%,  $p < 0,001$ ). El test de ACh confirmó la abolición de la vasoreactividad coronaria dependiente del endotelio en los segmentos coronarios tratados, mientras que el test de NTG mostró una respuesta endotelio independiente atenuada.

### **I-1.5- CONCLUSIONES:**

La reabsorción completa de los dispositivos Absorb BVS se lleva a cabo en un periodo de tiempo comprendido entre los 4 y los 5 años de seguimiento. El área luminal se reduce progresivamente y adquiere un aspecto concéntrico. La reparación endotelial se produce por medio de un tejido neointimal de aspecto fibroso y funcionalmente inerte, pues la vasorreactividad coronaria dependiente del endotelio está abolida en los segmentos tratados, mientras que la vasomoción coronaria independiente del endotelio está presente, aunque disminuida.



## I-2- ABSTRACT

### **I-1.1- INTRODUCTION:**

The complete resorption of the Absorb BVS devices (Abbott Vascular, USA), as well as the structural and functional recovery of the coronary arteries, has not yet been definitively demonstrated in patients in daily clinical practice.

### **I-1.2- OBJECTIVES:**

To analyse the morphological changes of coronary arteries after the reabsorption of Absorb BVS devices, as well as the state of endothelium-dependent and independent coronary vasoreactivity.

### **I-1.3- METHOD:**

It was an ambispective, multicenter, non-randomized study that compared the morphological and functional aspects of the coronary arteries in two cohorts of patients who had been treated with Absorb BVS, one with a 3-year follow-up (Cohort 3) and another with a 5-year follow-up (Cohort 5).

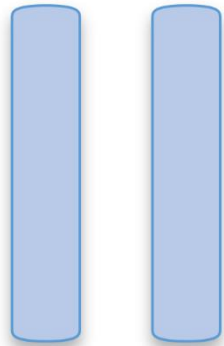
### **I-1.4- RESULTS:**

A total of 92 patients and 102 arterial segments treated with Absorb BVS were recruited and analysed in Cohort 3, obtaining a device/artery ratio of 1.3. Median follow-up time was 3.2 years [3.1 - 3.6], 3 cases of device thrombosis and 5 cases of restenosis were detected. Struts were identified in 80% of the coronary arteries evaluated with optical coherence tomography (OCT), showing signs of dismantling in 29% of cases. OCT showed a neointimal tissue with a fibrous pattern in 84% of cases. The acetylcholine (ACh) test showed that the endothelium-dependent vasomotor response was abolished

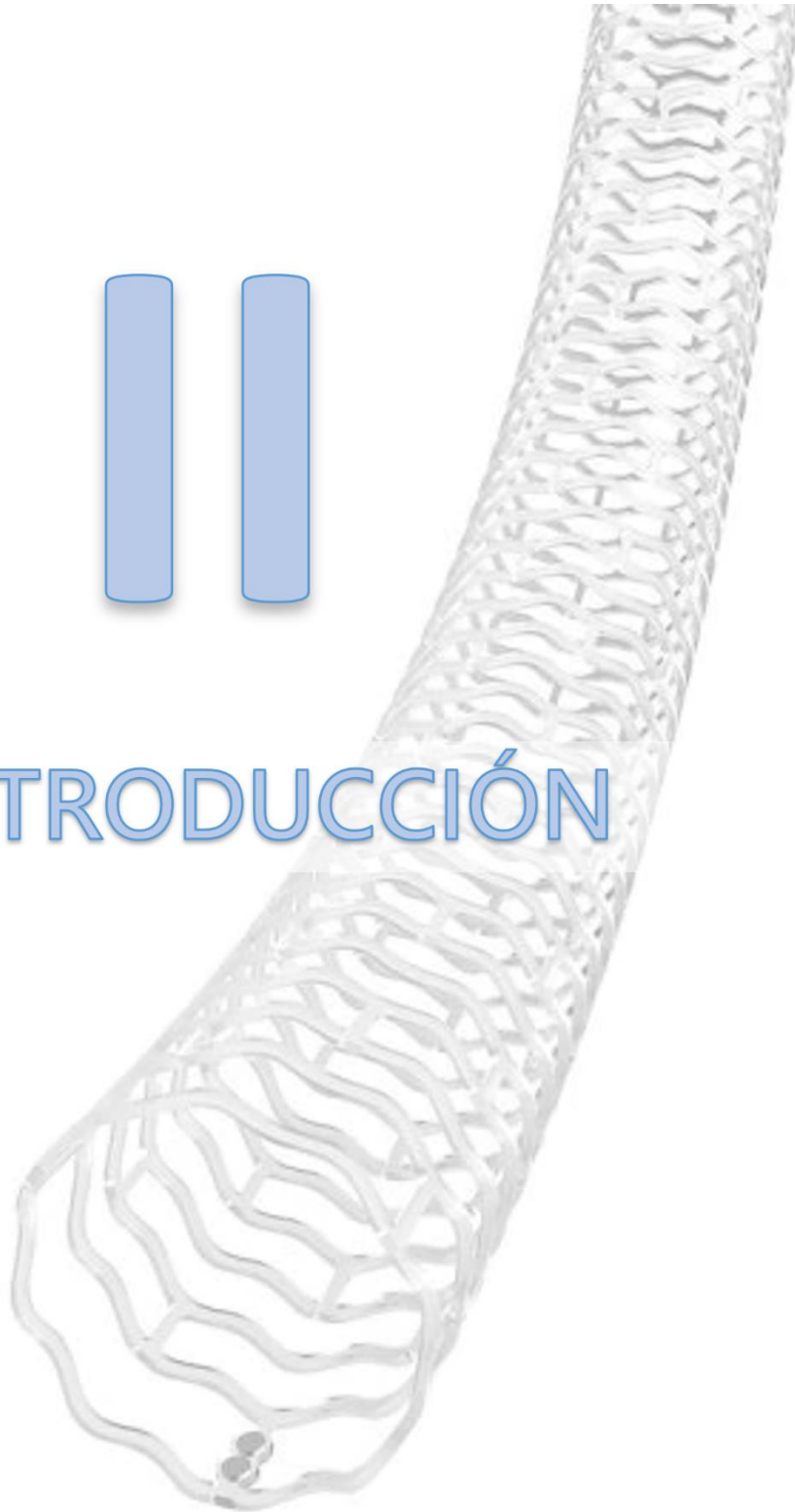
in the segments treated with Absorb BVS. The nitroglycerin test (NTG) showed that endothelium-independent coronary vasomotion was also absent. Regarding Cohort 5, a total of 31 patients with 44 arterial segments treated with Absorb BVS devices were evaluated (Absorb BVS / artery ratio = 1.4), the mean follow-up was  $60.5 \pm 4.6$  months, one late thrombosis of the device and one restenosis were found. No strut was identified on OCT, finding instead neointimal tissue with a fibrous pattern, concentric reduction of the luminal area ( $8.84 \text{ mm}^2 \pm 1.6$  vs.  $6.64 \text{ mm}^2 \pm 2.19$ ,  $p < 0.001$ ) and stabilization of vulnerable plaques (56.5% vs. 16.7%,  $p < 0.001$ ). The ACh test confirmed the abolition of endothelium-dependent coronary vasoreactivity in the treated coronary segments, while the NTG test showed a blunted endothelium-independent response.

### **I-1.5- CONCLUSIONS:**

The complete resorption of the Absorb BVS devices develops in a period between 4 and 5 years of follow-up. The luminal area is progressively reduced and acquires a concentric shape. Endothelial repair occurs through neointimal tissue with a fibrous appearance, which is functionally inert, since endothelium-dependent coronary vasoreactivity is abolished in the treated segments, while endothelium-independent coronary vasomotion is present, although decreased.



# INTRODUCCIÓN



### II-1- DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

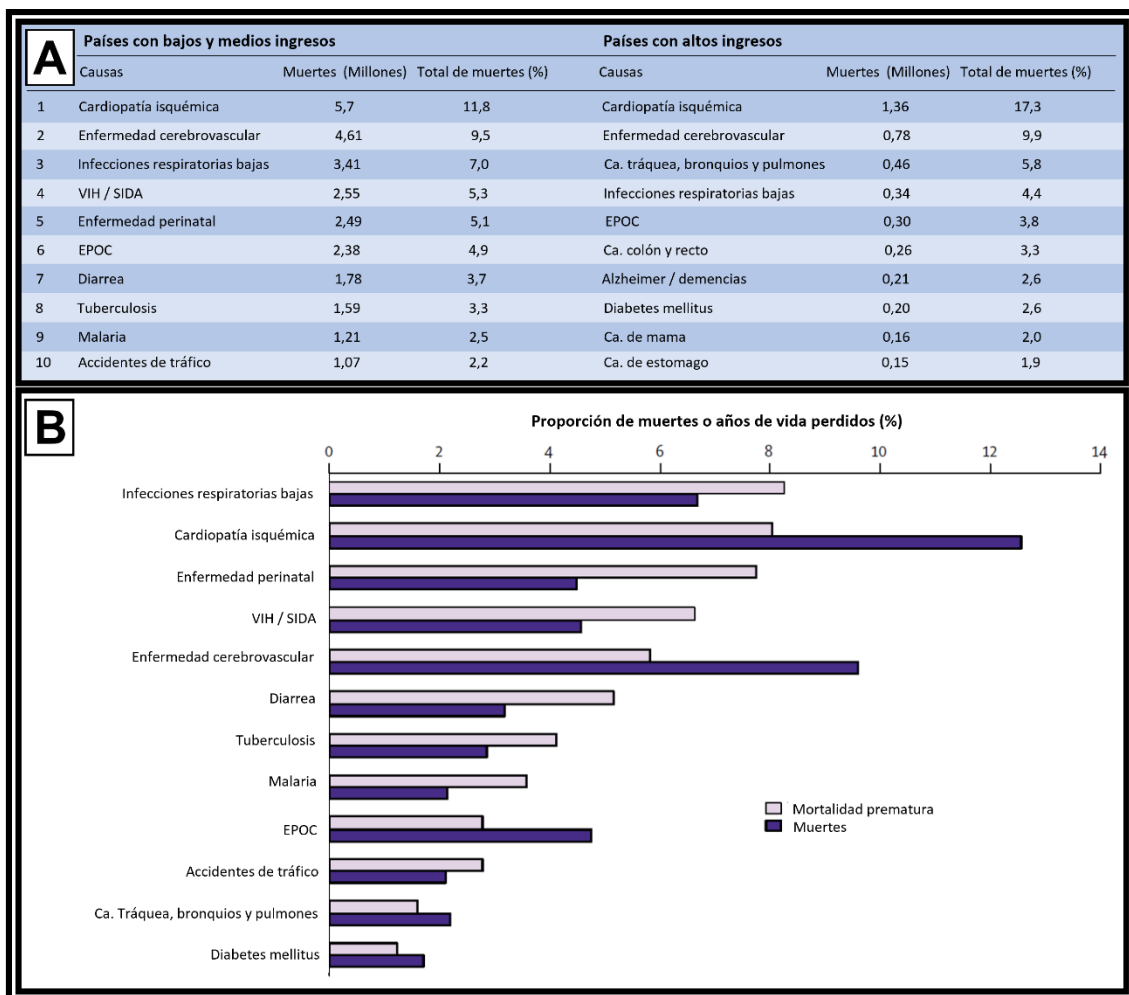
#### **II-1.1- CARDIOPATIA ISQUÉMICA:**

Cardiopatía isquémica (CI) es un término utilizado con frecuencia en la práctica clínica y comprende un conjunto de trastornos cardiacos ocurridos como consecuencia de las alteraciones del flujo coronario. La principal causa de CI es la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias y las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, por ejemplo: angina estable, síndromes coronarios agudos, miocardiopatía dilatada, isquemia silente, muerte súbita, entre otras. Aunque no hay consenso con respecto a la definición teórica de esta entidad <sup>(1-3)</sup>, su impacto epidemiológico es cada vez más importante en nuestra sociedad.

La CI supone la primera causa de muerte en el mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo **(figura 1)** <sup>(4)</sup>. Por este motivo, los mecanismos fisiopatológicos responsables de la enfermedad coronaria han sido extensamente estudiados durante los últimos años <sup>(5-7)</sup>, permitiendo de esta manera, el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas como la revascularización miocárdica <sup>(8)</sup>.

Así, los pacientes con isquemia miocárdica pueden beneficiarse de la revascularización coronaria, ya sea con fines pronósticos o para controlar síntomas refractarios al tratamiento médico. En este sentido, una de las alternativas terapéuticas más utilizadas en la actualidad es el intervencionismo coronario percutáneo (ICP), pues ha demostrado ser una herramienta eficaz y segura, consiguiendo resultados clínicos comparables a la cirugía de derivación coronaria en el contexto clínico apropiado <sup>(8)</sup>.

La primera angioplastia coronaria con balón de la historia fue llevada a cabo por Andreas Gruentzig en el año 1977 <sup>(9)</sup>. A pesar de los buenos resultados clínicos del procedimiento, existía un riesgo no despreciable de complicaciones durante el seguimiento, pues con frecuencia se producía una oclusión inmediata del vaso debido al retroceso elástico de la pared arterial. Por estos motivos, rápidamente comenzaron a desarrollarse plataformas endovasculares con el fin de ofrecer soporte estructural a la pared del vaso tras el procedimiento. De esta manera, el primer stent coronario fue implantado de forma exitosa en 1986, y desde entonces, el desarrollo de la tecnología ha sido exponencial <sup>(10)</sup>.



**Figura 1:** Principales causas de muerte a nivel mundial. Panel A muestra las causas de muertes agrupadas por estratos socioeconómicos. Panel B muestra las causas de muerte relacionadas con los años de vida perdidos. Modificado de Lopez A.D. <sup>(4)</sup>

Los primeros stents coronarios fueron desarrollados como plataformas metálicas desnudas (BMS, del inglés “Bare Metal Stent”) con el objetivo de evitar el retroceso elástico del vaso, sin embargo, diferentes estudios clínicos demostraron un aumento significativo de la reestenosis del dispositivo debido un fenómeno de proliferación neointimal. Es así como surgieron los stents liberadores de fármacos (DES, del inglés “Drug Eluting Stent”), dispositivos recubiertos con fármacos antiproliferativos con el fin de reducir el crecimiento del tejido neointimal a través del stent <sup>(11)</sup>.

Los DES de primera generación estaban recubiertos con sirólimus o paclitaxel, lo que supuso una reducción significativa de la reestenosis del stent con respecto a los BMS. Sin embargo, la administración no selectiva de la droga sobre la pared vascular retrasaba notablemente la endotelización de la malla metálica, aumentando con ello la exposición del cuerpo extraño al flujo sanguíneo y por tanto, la incidencia de trombosis del stent. Así, los DES de segunda generación sufrieron cambios estructurales importantes, incluyendo un polímero que permitía una liberación controlada del fármaco antiproliferativo sobre la pared vascular. Con estos avances se consiguió reducir, aún más, la incidencia de reestenosis del stent y, sobre todo, la incidencia de trombosis tardía del dispositivo, incluso por debajo de las tasas reportadas con los BMS <sup>(11)</sup>.

De esta forma, los DES modernos se han convertido en dispositivos de primera elección durante la angioplastia coronaria, independientemente del escenario clínico <sup>(8)</sup>. Sin embargo, aunque estas plataformas han demostrado superioridad con respecto a los BMS y DES de primera generación <sup>(12)</sup>, todos ellos presentan un riesgo no despreciable de neoateroesclerosis y otras complicaciones relacionadas con la estructura metálica y el carácter permanente de los mismos, como por ejemplo: la pérdida de calibre, el remodelado concéntrico adverso, el fallo tardío del stent y la pérdida de la fisiología coronaria <sup>(13)</sup>. Por estos motivos, en los últimos años se han diseñado diferentes tipos de plataformas bioreabsorbibles como alternativa terapéutica a los stents metálicos.

## **II-1.2- PLATAFORMAS CORONARIAS BIOREASORBIBLES:**

Las plataformas coronarias bioreabsorbibles (BRS, del inglés “BioResorbable Scaffolds”), ocasionalmente denominadas de forma imprecisa “stents” bioabsorbibles, son dispositivos de andamiaje intracoronario confeccionados con un material destinado a reabsorberse biológicamente transcurridos meses o años. Estos dispositivos proveen soporte estructural inmediato tras el implante, permaneciendo temporalmente dentro del organismo hasta su reabsorción. Así, el tiempo necesario para que se produzca la reabsorción está relacionado con el compuesto usado para la fabricación de la BRS <sup>(13)</sup>.

Las BRS pueden tener una estructura polimérica o metálica. En este sentido, el polímero más utilizado es el ácido poliláctico, mientras que la estructura metálica de las BRS actualmente es fabricada con una aleación de magnesio. Además, las BRS pueden estar recubiertas con una matriz de polímero biodegradable y un fármaco antiproliferativo. Independiente de la complejidad del andamio, la reabsorción del dispositivo se lleva a cabo a través de la disolución, asimilación o excreción de los compuestos obtenidos durante el proceso de degradación, por ejemplo: agua, dióxido de carbono, entre otros <sup>(13, 14)</sup>.

Aunque existen muchos modelos en la actualidad (**Tabla 1**), solo seis BRS han sido aprobados para uso clínico en Europa <sup>(15)</sup>, estos dispositivos son:

- Absorb bioresorbable vascular scaffold® (Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA).
- DESolve scaffold® (Elixir Medical, Sunnyvale, California, USA).
- ART® (Arterial Remodelling Technologies, Noisy le Roi, Francia).
- Fantom scaffold® (Reva Medical, San Diego, California, USA).
- MeRes-100® (Meril Life Sciencies, Gujarat, India).
- Magmaris bioresorbable magnesium scaffold® (Biotronik, Berlin, Alemania).

<b>Dispositivos bioabsorbibles disponibles en la actualidad</b>					
Dispositivo	Droga	Material	Strut (µm)	Reabsorción teórica (meses)	Marca CE
Absorb BRS® (Abbott)	Everólimus	Ácido poliláctico	156	36	Si
DESolve® (Elixir Medical)	Novalimus	Ácido poliláctico	150	24 - 36	Si
ART® (Arterial Remodelling Technologies)	Sin droga	D - Ácido Poliláctico	170	12 - 24	Si
MeRes 100® (Meril Life Sciences)	Sirólimus	Ácido poliláctico	180	24	Si
FORTITUDE® (Amaranth Medical)	Sirólimus	Ácido poliláctico	150	12 - 24	No
APTITUDE® (Amaranth Medical)	Sirólimus	Ácido poliláctico	115	12 - 24	No
MAGNITUDE® (Amaranth Medical)	Sirólimus	Ácido poliláctico	98	12 - 24	No
DEFIANCE® (Amaranth Medical)	Sirólimus	Ácido poliláctico	85	12 - 24	No
Mirage® (Manli)	Sirólimus	Ácido poliláctico	125-150	14	No
NeoVas® (Lepu Medical Technology)	Sirólimus	Ácido poliláctico	180	36	No
Firesorb® (Shanghai MicroPort)	Sirólimus	Ácido poliláctico	100-125	36	No
Falcon® (Abbott)	Everólimus	Ácido poliláctico	<100	Desconocido	No
Fantom® (REVA Medical)	Sirólimus	Policarbonato desaminotirosina	125	12	Si
Magmaris® (Biotronik)	Sirólimus	Magnesio	120-150	12	Si
IBS® (Lifetech Scientific)	Sirólimus	Hierro	70	>12	No

**Tabla 1:** Características técnicas de las plataformas coronarias bioabsorbible disponibles en la actualidad:

BRS= BioResorbable Scaffold. Modificado de Forrestal B. <sup>(15)</sup>



### **II-1.2.1- ABSORB BIORESORBABLE VASCULAR SCAFFOLD:**

Absorb bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) es una plataforma polimérica bioreabsorbible elaborada con ácido poliláctico y recubierta con una matriz biodegradable liberadora de everolimus <sup>(16)</sup>. Absorb BVS fue uno de los primeros dispositivos coronarios reabsorbibles en ser desarrollado y recibió marca europea CE en enero de 2011. Este fue la primera BRS aprobada para el tratamiento de la enfermedad coronaria y estuvo disponible en Europa desde mediados de 2012 <sup>(13, 16)</sup>.

Absorb BVS protagonizó un cambio de paradigma en el mundo de la cardiología intervencionista y la revascularización miocárdica. Esta nueva era, también conocida como cuarta revolución, pretendía acabar con los problemas estructurales tardíos de los stents metálicos, restaurar la fisiología coronaria, mantener la permeabilidad de las ramas laterales, permitir la realización satisfactoria de estudios de imagen coronaria con técnicas no invasivas y garantizar la idoneidad del lecho coronario distal en caso de un posible abordaje quirúrgico <sup>(17)</sup>. Por estos motivos, Absorb BVS ha sido ampliamente estudiado en distintos escenarios y se ha convertido en el BRS con mayor número de ensayos clínicos aleatorizados, reuniendo de esta manera, la mayor cantidad de evidencia científica que existe hasta los momentos en este campo <sup>(18-24)</sup>.

Aunque los primeros estudios clínicos reportaron resultados favorables a corto y mediano plazo <sup>(18-22, 25-28)</sup>, recientes publicaciones han cuestionado la seguridad del dispositivo en la vida real, ya que diferentes ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado que el uso del Absorb BVS está asociado con una mayor incidencia de infarto de miocardio, trombosis tardía del stent y revascularización de lesión diana <sup>(23, 24, 29-32)</sup>. Por estos motivos, la comercialización del Absorb BVS quedó restringida en Europa a partir de mayo de 2017, y desde entonces, estos dispositivos solo pudieron ser utilizados en el contexto de la investigación científica. Finalmente, Absorb BVS fue retirado del mercado en septiembre de 2017.

### **II-1.2.1.1- Ensayos clínicos aleatorizados realizados con Absorb BVS:**

Absorb BVS es el BRS más estudiado hasta la fecha y sus resultados clínicos han sido evaluados en, al menos, 23 ensayos clínicos aleatorizados (**Tabla 2**).

Uno de los primeros ensayos clínicos publicados fue el estudio ABSORB II, un estudio multicéntrico, ciego y aleatorizado, que reclutó a 501 pacientes con enfermedad coronaria e isquemia miocárdica, y los asignó por azar a dos estrategias de revascularización percutánea, una con implante de Absorb BVS y la otra con implante de stent metálico farmacoactivo liberador de everólimus (Xience, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, EE.UU.). Así, los objetivos primarios del estudio fueron:

- Demostrar la superioridad del Absorb BVS, con respecto al DES, en cuanto a vasorreactividad coronaria se refiere. Esto se determinó comparando el diámetro luminal de los segmentos coronarios tratados antes y después de bolos de nitroglicerina (NTG) intracoronaria. Estos diámetros fueron evaluados por medio de una angiografía coronaria cuantitativa (QCA, del inglés “quantitative coronary angiography”) realizada a los tres años de seguimiento, y analizada en un CoreLab independiente de análisis angiográfico y de imagen intracoronaria.
- Demostrar la no inferioridad del Absorb BVS, con respecto al DES, en cuanto a la pérdida luminal tardía se refiere. Esto se determinó comparando los diámetros y áreas lumbales de los segmentos coronarios tratados inmediatamente después del implante del dispositivo, frente a las medidas obtenidas en el cateterismo control. Este procedimiento fue realizado a los tres años de seguimiento y las herramientas de medición empleadas fueron QCA y la ecografía intravascular coronaria (IVUS, del inglés “intravascular ultrasound”).

Por su parte, los objetivos secundarios del ensayo clínico fueron:

- Éxito del procedimiento. Se consideró que el procedimiento fue realizado de forma exitosa cuando el dispositivo fue implantado correctamente en el vaso diana, sin estenosis residual o complicaciones asociadas. Las complicaciones asociadas comprendían muerte por causa cardíaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización de la lesión diana durante los primeros 7 días de estancia hospitalaria.
- Eventos clínicos durante el seguimiento. Estos eventos fueron definidos como un objetivo compuesto que comprendía muerte por cualquier causa, infarto de miocardio y revascularización coronaria.
- Trombosis del dispositivo. Esta fue definida como:
  - Aguda: Trombosis ocurrida durante las primeras 24 horas de la ICP.
  - Subaguda: Trombosis ocurrida después del primer día, pero antes de cumplir un mes de la ICP.
  - Tardía: Ocurrida después del primer mes, pero antes de cumplir un año.
  - Muy tardía: Trombosis ocurrida tras haberse cumplido un año de la ICP.
- Evolución de la angina de pecho. Esta fue evaluada por medio del Cuestionario de Angina de Seattle, y por medio de una prueba de esfuerzo que fue realizada a los 6 y 12 meses de seguimiento.

De esta manera, los primeros resultados clínicos del estudio ABSORB II fueron publicados en 2014. Así, se demostró que la evolución de la angina de pecho fue similar en ambos grupos tras un año de seguimiento. Por su parte, el objetivo secundario compuesto por muerte, infarto de miocardio y revascularización coronaria fue similar entre ambos grupos (Absorb BVS 5% vs. DES 3%,  $p= 0,35$ ). Sin embargo, el grupo Absorb BVS mostró una incidencia elevada, pero estadísticamente no significativa, de infartos de miocardio (Absorb BVS 4% vs. DES 1%,  $p= 0,06$ ) y trombosis del dispositivo (Absorb BVS 0.9% vs. DES 0%,  $p= 0,55$ )<sup>(28)</sup>.

<b>Ensayos clínicos aleatorizados publicados con Absorb BVS</b>		
<b>Estudios</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Conclusiones generales</b>
ABSORB II <sup>(28)</sup>	501	BVS no fue superior a DES con respecto a reactividad coronaria, fue inferior en pérdida luminal tardía, presentó más trombosis e infartos de miocardio a 3 años.
ABSORB III <sup>(18)</sup>	2008	BVS fue no inferior a DES con respecto a fallo lesión diana, pero presentó más trombosis de dispositivo e infartos de miocardio a 3 años.
ABSORB China <sup>(19)</sup>	480	BVS fue no inferior a DES con respecto a pérdida luminal tardía y eventos MACE a 12 meses de seguimiento
ABSORB Japan <sup>(20)</sup>	400	BVS fue no inferior a DES con respecto fallo de la lesión diana y pérdida luminal tardía a 12 meses de seguimiento
EVERBIO II <sup>(21)</sup>	240	BVS fue no inferior a DES con respecto a pérdida luminal tardía, eventos MACE y trombosis del dispositivo a 9 meses de seguimiento
TROFI II <sup>(22)</sup>	191	BVS fue no inferior a DES con respecto a endotelización por OCT y no hubo diferencias significativas en MACE a 6 meses de seguimiento
Torre Hernández <sup>(33)</sup>	200	Mayor tiempo de fluoroscopia, contraste y elevación de troponinas con BVS
VANISH <sup>(34)</sup>	60	No hubo diferencias en el flujo de perfusión y de reserva coronario entre BVS y DES
AIDA <sup>(24)</sup>	1845	BVS fue no inferior a DES con respecto a fallo en el vaso diana, pero presentó más infartos de miocardio y trombosis del dispositivo a 4 años de seguimiento
ABSORB IV <sup>(35)</sup>	2604	BVS fue no inferior a DES con respecto fallo de la lesión diana y angina durante el primer año de seguimiento
Vakkosov K M, et al <sup>(36)</sup>	130	No hubo diferencias en MACE entre BVS y bypass de mamaria interna a descendente anterior a un año de seguimiento
ABC <sup>(37)</sup>	37	Menos malaposición de BVS cuando se ajustó el tamaño del dispositivo de acuerdo con el diámetro proximal de la bifurcación
ISAR-ABSORB MI <sup>(38)</sup>	262	Absorb BVS fue no inferior a DES con respecto a reestenosis, trombosis del dispositivo y eventos MACE a 12 meses de seguimiento
COVER-AMI <sup>(39)</sup>	20	No diferencias con respecto a endotelización por OCT entre BVS y DES a 3 meses de seguimiento
PROACTIVE <sup>(40)</sup>	66	Reducción significativa de la resistencia microvascular en lesiones coronarias largas tratadas con Absorb BVS durante ICP
Lee S-Y, et al <sup>(41)</sup>	88	La OCT no redujo la tasa de implantes subóptimos de BVS con respecto a la angiografía
OPTICO BVS <sup>(42)</sup>	38	No hubo diferencias significativas en el área luminal mínima por OCT entre implante de BVS guiado con OCT vs angiografía a 6 meses seguimiento

Seo J, et al <sup>(43)</sup>	341	No hubo diferencias en MACE entre BVS y DES a 12 meses de seguimiento
PECTUS <sup>(44)</sup>	34	Tratamiento preventivo de placas vulnerables con BVS no reduce eventos MACE con respecto a tratamiento médico óptimo
BVS-FLOW <sup>(45)</sup>	70	No hubo diferencias entre BVS y DES con respecto al estudio de la función microvascular. Pero hubo más vasoconstricción epicárdica con BVS
COMPARE-ABSORB <sup>(46)</sup>	1670	Absorb BVS fue no inferior a DES con respecto a fallo de la lesión diana en casos coronarios complejos, pero hubo más casos de infartos de miocardio y trombosis del dispositivo a 12 meses de seguimiento
PROSPECT ABSORB <sup>(47)</sup>	182	El área luminal mínima por IVUS fue superior con Absorb BVS frente a tratamiento médico a 2 años de seguimiento
Kefer J, et al <sup>(48)</sup>	29	No hubo diferencias entre Absorb BVS y tratamiento médico con respecto a la reducción de la carga de lípidos de placas no culpables a 2 años de seguimiento

**Tabla 2:** Ensayos clínicos aleatorizados publicados con Absorb BVS. BVS= Bioresorbable vascular Scaffold, DES= Drug eluting stent, ICP= Intervencionismo coronario percutáneo, MACE= Mayor acute coronary events, OCT= Optical coherence tomography.

Mientras el estudio ABSORB II continuaba su curso, otro ensayo clínico se había puesto en marcha prácticamente de forma simultánea, el estudio ABSORB III. Este fue un ensayo clínico multicéntrico, ciego, que reclutó 2008 pacientes con enfermedad coronaria que presentaban angina de pecho estable o inestable, y los asignó aleatoriamente a dos estrategias diferentes de revascularización coronaria percutánea, una con implante de Absorb BVS y la otra con implante de stent metálico farmacoactivo Xience. Así, el objetivos primario del estudio fue:

- Demostrar tanto la no inferioridad, como la superioridad del Absorb BVS, con respecto al DES, en cuanto al fallo de la lesión diana se refiere. Esto comprendía un objetivo compuesto de muerte por causa cardíaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización coronaria de la lesión diana a un año de seguimiento.

Por su parte, los objetivos secundarios del ensayo clínico fueron:

- La valoración de la angina de pecho y la identificación de procedimientos de revascularización coronaria guiada por isquemia.

De esta forma, los primeros resultados del estudio ABSORB III fueron publicados en 2015. Así, se demostró que el Absorb BVS, con respecto al DES, era no inferior en relación con el fallo de la lesión diana a un año de seguimiento (Absorb BVS 7,8% vs. DES 6,1%,  $p= 0,007$  para no inferioridad,  $p= 0,16$  para superioridad). Sin embargo, nuevamente resultó evidente la existencia de una incidencia elevada, pero estadísticamente no significativa, de trombosis del dispositivo en el grupo Absorb BVS (Absorb BVS 1,5% vs. DES 0,7%,  $p= 0,13$ ) <sup>(18)</sup>.

Además del estudio ABSORB III, otros ensayos clínicos fueron publicados en 2015, estos fueron los estudios EVERBIO II, ABSORB Japan y ABSORB China.

EVERBIO II fue un ensayo clínico unicéntrico y ciego, que reclutó a 240 pacientes con enfermedad coronaria que presentaban síntomas o isquemia silente, y los asignó aleatoriamente a tres estrategias diferentes, la primera consistía en revascularización percutánea con stent metálico farmacoactivo con polímero permanente liberador de everólimus (Promus, Boston Scientific), la segunda con stent metálico farmacoactivo con polímero bioabsorbible liberador de everólimus (Biomatrix Flex, Biosensors Europe SA) y la tercera con Absorb BVS. El objetivo primario del estudio fue evaluar la pérdida luminal tardía a los 9 meses, mientras que los objetivos secundarios fueron:

- Un objetivo compuesto por eventos coronarios agudos mayores (MACE, del inglés “major acute coronary events”), que incluyó: muerte, infarto de miocardio y revascularización coronaria.
- La trombosis del dispositivo durante los primeros 9 meses de seguimiento.

De esta manera, los resultados demostraron que la pérdida luminal tardía fue similar en todos los grupos (Absorb BVS  $0,28 \pm 0,39\text{mm}$  vs. Promus/Biomatrix Flex  $0,25 \pm 0,36\text{mm}$ ,  $p= 0,30$ ), así como los objetivos compuestos secundarios orientado por pacientes (Absorb BVS 27% vs. Promus/Biomatrix Flex 26%,  $p= 0,83$ ), los objetivos compuestos orientados por dispositivo (Absorb BVS 12% vs. Promus/Biomatrix Flex 9%,  $p= 0,6$ ), y la trombosis del dispositivo a 9 meses de seguimiento (Absorb BVS 1% vs. Promus/Biomatrix Flex 0%,  $p= 0,33$ ) <sup>(21)</sup>.

Por su parte, ABSORB Japan y ABSORB China fueron dos estudios multicéntricos desarrollados prácticamente de forma simultánea en Japón y China respectivamente. Ambos estudio compartieron un diseño metodológico similar, pues en ambos casos se reclutaron pacientes con enfermedad coronaria e isquemia demostrable, y se les asignó por azar a dos estrategias terapéuticas diferentes, en una se realizó la revascularización coronaria con Absorb BVS y en la otra se implantó el stent metálico farmacoactivo Xience. El objetivo primario de ABSORB Japan fue un compuesto de muerte de causa cardíaca, infarto de miocardio atribuido al vaso diana y revascularización coronaria del vaso diana; mientras que el objetivo secundario fue la valoración de la pérdida luminal tardía a 13 meses. Por su parte, ABSORB China estudió la pérdida luminal tardía como objetivo primario, y el fallo de la lesión diana como objetivo secundario. El total de pacientes que fueron reclutados en los estudio ABSORB Japan y ABSORB China fueron 400 y 480 pacientes respectivamente; y los resultados obtenidos demostraron que Absorb BVS fue no inferior a Xience con respecto a la pérdida luminal tardía y la incidencia de eventos MACE durante el primer año de seguimiento <sup>(19, 20)</sup>.

En este orden de ideas, el estudio ABSORB-STEMI TROFI II fue publicado en el año 2016. Este fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, ciego y controlado, que reclutó a 191 pacientes con síndromes coronarios agudos con elevación del ST y los asignó por azar a dos estrategias distintas, en una se realizó la revascularización coronaria con Absorb BVS y en la otra se implantó Xience. El objetivo primario del

estudio fue demostrar la no inferioridad del Absorb BVS, con respecto al Xience, en cuanto al patrón de endotelización coronaria por tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés “optical coherence tomography”) a los 6 meses de seguimiento, evaluando:

- La existencia de masas intraluminales.
- La presencia de struts malapuestos.
- La presencia de struts no endotelizados.
- La presencia de struts tanto malapuestos como no endotelizados.

Mientras que los objetivos secundarios fueron:

- Eventos clínicos a 1, 6 y 36 meses de seguimiento. Estos eventos fueron definidos como un objetivo compuesto que comprendía muerte por causa cardíaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización coronaria de la lesión diana.
- Éxito del procedimiento.
- Eventos MACE.
- Trombosis del dispositivo.
- Evolución de la angina de pecho.

De esta manera, los resultados demostraron que el Absorb BVS fue no inferior a Xience con respecto a la restauración estructural del endotelio a los 6 meses de seguimiento, mientras que los objetivos compuestos secundarios fueron similares entre ambos grupos. Sin embargo, la pérdida luminal tardía fue menor con Xience (Absorb BVS  $0,17 \pm 0,24\text{mm}$  vs. Xience  $0,08 \pm 0,28\text{mm}$ ,  $p= 0,024$ ) y la trombosis del dispositivo fue mayor con Absorb BVS, aunque fue estadísticamente no significativa en el último caso (Absorb BVS 1,1% vs. Xience 0%,  $p=$  no significativa) <sup>(22, 49)</sup>.



No obstante, los resultados definitivos de los estudios ABSORB II y ABSORB III fueron presentados a la comunidad científica en noviembre de 2016 y marzo de 2017 respectivamente, y los datos obtenidos a medio plazo no fueron tan favorables para el Absorb BVS como los descritos previamente.

En este contexto, el estudio ABSORB II a tres años de seguimiento mostró que el Absorb BVS no era superior, con respecto al DES, en cuanto a la vasorreactividad coronaria y la pérdida luminal tardía se refiere; mostrando, además, un aumento significativo de la tasa de eventos clínicos compuestos (Absorb BVS 10% vs. DES 5%,  $p= 0,043$ ), prácticamente a expensas de los infartos de miocardio relacionados con el vaso diana (Absorb BVS 6% vs. DES 1%,  $p= 0,011$ ) y la trombosis definitiva/probable del dispositivo (Absorb BVS 3% vs. DES 0%,  $p= 0,033$ ) <sup>(23)</sup>.

Por su parte, el estudio ABSORB III reportó resultados similares a tres años de seguimiento, pues se demostró una incidencia elevada y estadísticamente significativa de infartos de miocardio asociados al vaso diana (Absorb BVS 8,6% vs. DES 5,9%,  $p= 0,03$ ) y de trombosis del dispositivo (Absorb BVS 2.3% vs. DES 0.7%,  $p= 0,001$ ) en el grupo de pacientes tratados con Absorb BVS, especialmente en aquellos con vasos <2.25 mm de diámetro (predictor independiente de fallo en ambos casos) <sup>(50)</sup>. De modo que, a la luz de estos resultados, se establecieron las primeras recomendaciones con respecto a la prolongación de las pautas de doble antiagregación plaquetaria y la optimización de la técnica de implante del dispositivo.

En este orden de ideas, los resultados preliminares del estudio AIDA fueron publicados en 2017. Este fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, ciego, que reclutó a 1845 pacientes con enfermedad coronaria sometidos a una estrategia de revascularización percutánea, y los asignó por azar a dos estrategias distintas, en una se implantó Absorb BVS y en la otra Xience.

El objetivo primario del estudio fue la identificación de fallos en el vaso diana, definido como un objetivo compuesto que comprendía:

- Muerte por causa cardíaca
- Infarto de miocardio relacionado con el vaso diana.
- Revascularización coronaria del vaso diana.

Mientras que los objetivos secundarios fueron:

- Muerte por cualquier causa.
- Cualquier clase de infartos de miocardio.
- Cualquier clase de revascularización coronaria.
- Trombosis del dispositivo.

Así, los resultados demostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambas plataformas con respecto al objetivo primario compuesto a dos años de seguimiento (Absorb BVS 11,7% vs. DES 10,7%,  $p= 0,43$ ); pero hubo una tendencia estadísticamente significativa de infartos de miocardio de cualquier causa (Absorb BVS 7,1% vs. DES 4,2%,  $p= 0,04$ ) y de trombosis del dispositivo en el grupo Absorb BVS (Absorb BVS 4,1% vs. DES 2,5%,  $p= 0,02$ )<sup>(24)</sup>.

De la misma forma, el estudio COMPARE-ABSORB fue publicado con resultados similares en el año 2020. Este fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, ciego y controlado, que reclutó a 1670 pacientes con enfermedad coronaria compleja y los asignó por azar a dos estrategias de revascularización percutánea distintas, en una se implantó Absorb BVS y en la otra Xience.

La complejidad de la enfermedad coronaria fue estimada en función del riesgo de reestenosis, de forma que debía cumplirse al menos una de las siguientes condiciones:

- Diabetes mellitus tratada medicamente.
- Enfermedad coronaria multivazo o oclusión coronaria crónica.
- Lesiones coronarias largas o bifurcadas.
- Vaso de pequeño calibre.

El objetivo primario del estudio fue demostrar la no inferioridad del Absorb BVS con respecto a la incidencia de fallos en la lesión diana a un año de seguimiento, definiendo fallos en la lesión diana como un objetivo compuesto por:

- Muerte por causa cardíaca
- Infarto de miocardio relacionado con el vaso diana.
- Revascularización coronaria de la lesión diana.

Así, los resultados demostraron que el Absorb BVS fue no inferior con respecto a Xience en cuanto al fallo de la lesión diana se refiere (Absorb BVS 5,1% vs. DES 4,2%,  $p < 0,001$  para no inferioridad); pero el estudio tuvo que ser suspendido prematuramente debido a un aumento, estadísticamente significativo, de la trombosis del dispositivo (Absorb BVS 2% vs. DES 0,6%,  $p = 0,012$ ) y los infartos de miocardios relacionados con el vaso diana (Absorb BVS 4,0% vs. DES 2,1%,  $p = 0,02$ ) en el grupo Absorb BVS <sup>(46)</sup>.

Finalmente, los resultados del estudio AIDA a cinco años de seguimiento fueron publicados en 2021. De esta forma, la tasa de eventos primarios compuestos a largo plazo fue similar entre ambos grupos (Absorb BVS 17,7% vs. DES 16,1%,  $p = 0,302$ ); pero la incidencia de infartos de miocardio por cualquier causa fue superior en el grupo Absorb BVS (Absorb BVS 10,7% vs. DES 7,1%,  $p = 0,006$ ), así como la tasa de revascularización de la lesión diana (Absorb BVS 10,1% vs. DES 7,3%,  $p = 0,034$ ) y la tasa de trombosis del dispositivo (Absorb BVS 4,1% vs. DES 1,0%,  $p < 0,001$ ) <sup>(51)</sup>.

### II-1.2.1.2- Metanálisis realizados con Absorb BVS:

Además de los ensayos clínicos descritos previamente, diferentes autores han evaluado los resultados obtenidos con Absorb BVS por medio del metanálisis. De esta forma, la **Tabla 3** muestra los metanálisis publicados hasta la fecha.

Así, Cassese S. y colaboradores publicaron en 2016 un metanálisis que comparó los resultados obtenidos con Absorb BVS, frente a DES, a un año de seguimiento. El estudio incluyó los 6 ensayos clínicos aleatorizados más grandes de la época y abarcó un total de 3738 pacientes, determinando que la tasas de revascularización de la lesión diana (Odds Ratio [OR] 0,97 [95% intervalo de confianza "IC" 0,66 - 1,43];  $p=0,87$ ), el fallo de la lesión diana (OR 1,20 [95% IC 0,90 - 1,60];  $p=0,21$ ), la tasa de infartos de miocardio (OR 1,36 [95% IC 0,98 - 1,89];  $p=0,06$ ) y los eventos mortales (OR 0,95 [95% IC 0,45 - 2,00];  $p=0,89$ ) fueron similares entre ambos grupos, pero con un aumento significativo de la tasa de trombosis del dispositivo en el grupo Absorb BVS (OR 1,99 [95% IC 1,00 - 3,98];  $p=0,05$ )<sup>(52)</sup>.

Por su parte, Stone G. W. *et al* realizó un análisis agrupado con pacientes individuales procedentes de los estudios ABSORBs y sus resultados fueron publicados en 2016, comparando Absorb BVS frente a DES a un año de seguimiento. Tras analizar 3389 pacientes se observó que el objetivo compuesto primario orientado por paciente (riesgo relativo [RR] 1,09 [95% IC 0,89 - 1,34];  $p=0,38$ ) y por dispositivo (RR 1,22 [95% IC 0,91 - 1,64];  $p=0,17$ ) fue similar entre ambos grupos, pero hubo un aumento significativo de la tasa de infartos de miocardio relacionados con el vaso diana (RR 1,45 [95% IC 1,02 - 2,07];  $p=0,04$ ) y una tendencia no significativa de trombosis del dispositivo (RR 2,09 [95% IC 0,92 - 4,75];  $p=0,08$ ) en el grupo Absorb BVS<sup>(32)</sup>.

## Metanálisis publicados con Absorb BVS

<b>Estudios</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Conclusiones generales</b>
Cassese S, et al. <sup>(52)</sup>	3738	La tasa de revascularización coronaria es similar entre BVS y DES a 1 año de seguimiento, aunque existe mayor tasa de trombosis subaguda de BVS
Stone G, et al. <sup>(32)</sup>	3389	No existen diferencias entre BVS y DES con respecto al objetivo compuesto primario a 1 año de seguimiento, pero la tasa de infartos de miocardio relacionados con el vaso diana fue superior con BVS.
Lipinski M J, et al. <sup>(53)</sup>	10510	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo e infarto de miocardio.
Kang S-H, et al. <sup>(54)</sup>	126526	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo a 1 año de seguimiento.
Nairooz R, et al. <sup>(55)</sup>	2360	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo e infarto de miocardio.
Zhang X-L, et al. <sup>(56)</sup>	13416	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo e infarto de miocardio.
Cassese S, et al. <sup>(57)</sup>	5583	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo y fallo de la lesión diana a medio plazo.
Ali Z A, et al. <sup>(58)</sup>	5583	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis y eventos adversos asociados al dispositivo tras 2 años de seguimiento.
Collet C, et al. <sup>(59)</sup>	1730	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo y fallo de la lesión diana a medio plazo.
Shreenivas S, et al. <sup>(60)</sup>	3384	No existen diferencias entre hombre y mujeres con respecto a los resultados obtenidos con BVS y DES a 2 años de seguimiento.
Toyota T, et al. <sup>(61)</sup>	2567	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis muy tardía del dispositivo a 2 años de seguimiento.
Collet C, et al. <sup>(62)</sup>	16830	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo.
Zhang X-L, et al. <sup>(63)</sup>	22850	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo y otros eventos trombóticos a largo plazo.
Montone R, et al. <sup>(64)</sup>	5583	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo y fallo de la lesión diana.
Kang S-H, et al. <sup>(65)</sup>	105842	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis muy tardía del dispositivo.
Felix C M, et al. <sup>(66)</sup>	7320	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo, fallo de la lesión diana, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana.
Goel S, et al. <sup>(67)</sup>	3245	No existen diferencias entre BVS y DES con respecto al mortalidad, infarto de miocardio, revascularización coronaria y trombosis del dispositivo entre los 3 y 4 años de seguimiento.

Ali Z A, et al. <sup>(68)</sup>	3389	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo y fallo de la lesión diana entre el año 1-3 de seguimiento.
Stone G W, et al. <sup>(69)</sup>	3384	El período de riesgo para eventos adversos tras implante de BVS culmina a los 3 años de seguimiento.
Verdoia M, et al. <sup>(70)</sup>	10707	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el seguimiento, pero sin aumento de la mortalidad.
Zhang H, et al. <sup>(71)</sup>	5474	Con respecto a DES, BVS es no inferior en cuanto a fallo en el vaso diana, revascularización coronaria y seguridad del dispositivo durante los primeros 2 años de seguimiento, pero el riesgo de trombosis con BVS es superior.
Ke J, et al. <sup>(72)</sup>	5412	En comparación con DES, BVS fue inferior con respecto a seguridad y eficacia del dispositivo a 3 años de seguimiento.
Ke J, et al. <sup>(73)</sup>	1758	En comparación con DES, BVS presenta mayor riesgo de trombosis del dispositivo y fallo de lesión diana a medio plazo, en aquellos pacientes tratados en contexto de síndromes coronarios agudos.
Nishi T, et al. <sup>(74)</sup>	286	La infraexpansión del dispositivo y la cobertura incompleta de la placa de ateroma son predictores de eventos adversos tardíos en pacientes con BVS.

**Tabla 3:** Metanálisis publicados con dispositivo Absorb BVS. BVS= Bioresorbable vascular Scaffold, DES= Drug eluting stent.

Ese mismo año, Lipinski M. J. publicó un metanálisis con 10510 pacientes procedentes de 25 estudios clínicos realizados con Absorb BVS. Y aunque el seguimiento medio fue de 6 meses, los resultados demostraron que los pacientes tratados con Absorb BVS tenían un aumento significativo de la tasa de infartos de miocardio (OR 2,06 [95% IC 1,31 - 3,22];  $p=0,002$ ) y trombosis del dispositivo (OR 2,06 [95% IC 1,07 - 3,98];  $p=0,03$ ) con respecto a DES <sup>(53)</sup>.

Sin embargo, los resultados adversos descritos con Absorb BVS no se limitaron solo al primer año de seguimiento, pues nuevos estudios clínicos demostraron que la tendencia se mantenía con el tiempo.

De esta manera, Cassese S. y colaboradores publicaron en 2018 los resultados de un metanálisis realizado con 5583 pacientes procedentes de 7 ensayos clínicos aleatorizados. El objetivo fue la comparación de los resultados a medio plazo del Absorb BVS frente a DES en cuanto a fallo de lesión diana, trombosis del dispositivo y el objetivo secundario de seguridad compuesto por muerte de causa cardíaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización coronaria guiada por isquemia. Así, tras 26,6 meses de seguimiento medio, los autores demostraron que el Absorb BVS presentaba más fallos en la lesión diana (OR 1,35 [95% IC 1,11 - 1,65];  $p=0,003$ ), debido principalmente a un aumento significativo en la tasa de infartos de miocardio (OR 1,68 [95% IC 1,21 - 2,33];  $p=0,008$ ) y de revascularización coronaria de la lesión diana (OR 1,42 [95% IC 1,10 - 1,84];  $p=0,007$ ); presentando además, un aumento significativo de la trombosis del dispositivo (OR 3,24 [95% IC 1,92 - 5,49];  $p<0,001$ ), especialmente después del primer año de seguimiento (OR 4,03 [95% IC 1,49 - 10,87];  $p=0,006$ )<sup>(57)</sup>.

Estos resultados fueron respaldados posteriormente por Kang S-H y colaboradores, quienes estudiaron la seguridad y eficacia del Absorb BVS, con respecto a DES, en pacientes con más de 3 años de seguimiento. Así, se realizó un metanálisis con 105.842 pacientes procedentes de 91 estudios clínicos y se demostró que los pacientes tratados con Absorb BVS presentaron más riesgo de fallo en el vaso diana, debido a un aumento significativo en la tasa de infartos de miocardio y de revascularización coronaria. Pero además, Absorb BVS presentó mayor riesgo de trombosis subaguda (OR 2,01 [95% IC 1,05 - 3,85];  $p=0,034$ ), tardía (OR 3,87 [95% IC 1,15 - 13,00];  $p=0,029$ ) y muy tardía del dispositivo (OR 5,09 [95% IC 1,94 - 13,3];  $p<0,001$ )<sup>(65)</sup>.

### **II-1.2.1.3- Otros estudios clínicos realizados con Absorb BVS:**

Además de los grandes ensayos clínicos aleatorizados, o de los metanálisis comentados previamente, muchos autores han evaluado los resultados obtenidos con Absorb BVS por medio de registros de actividad clínica y otras clases de estudios de investigación; demostrando que, a corto plazo, la eficacia de Absorb BVS es comparable con la de los DES, pero el riesgo de trombosis del dispositivo es superior <sup>(29, 75, 76)</sup>.

Uno de estos registros fue el MICAT, un estudio multicéntrico con 1305 pacientes consecutivos de vida real publicado en 2016, que investigó la incidencia de eventos cardiovasculares adversos tras el implante de Absorb BVS. Así, se determinó que la tasa de trombosis del dispositivo fue de 1,8% a los 30 días y de 3% al año, sin diferencias significativas entre los centros participantes. Sin embargo, la tasa de trombosis del dispositivo se redujo de forma significativa cuando se empleó una técnica de implante óptima (Hazard Ratio [HR] 0,26 [95% IC 0,08 - 0,90]; p=0,035), que consistió en:

- Predilatación de la lesión con un balón no compliante cuyo diámetro coincidiera con el diámetro del vaso de referencia.
- Implante del Absorb BVS solo en casos de confirmar una expansión adecuada del balón de predilatación.
- Implante de un Absorb BVS cuyo diámetro coincidiera con el diámetro del vaso de referencia.
- Postdilatación con un balón no compliante cuyo diámetro fuera 0,5 mm mayor al diámetro del vaso de referencia <sup>(77)</sup>.

De esta manera, resultó evidente que el uso apropiado del dispositivo y una técnica de implante cuidadosa podrían modificar de forma favorable los resultados adversos descritos durante el primer año de seguimiento. Es así como se desarrolló el concepto “PSP” (PSP, del inglés: Predilation, Scaffold sizing, and Postdilation) <sup>(78)</sup>.



“PSP” es un acrónimo recomendado con el fin de optimizar la técnica de implante del Absorb BVS; y con ello, favorecer la reducción de eventos cardiovasculares adversos durante el seguimiento. Este concepto recoge la filosofía de las “5 P doradas para implante de Absorb BVS” descritas por Everaert B. en 2015:

- Preparación de la lesión.
- Poner un dispositivo de la talla apropiada.
- Poner atención al límite de expansión del balón durante el implante del Absorb.
- Postdilatación del Absorb BVS con un balón no compliant de talla adecuada.
- Poner atención al esquema de doble antiagregación plaquetaria <sup>(79)</sup>.

Así, el concepto “PSP” ha sido validado en diferentes estudios clínicos, y por este motivo, ha sido incorporado en consensos y documentos de actuación clínica realizados con el fin de estandarizar el uso de estas plataformas y mejorar los resultados clínicos a corto y medio plazo <sup>(80-83)</sup>.

Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que el riesgo de trombosis a largo plazo del Absorb BVS sigue siendo significativamente alto, independientemente de la técnica de implante empleada <sup>(61, 65, 68, 71)</sup>. De esta manera, el registro INVEST fue diseñado con el fin de investigar las posibles causas de los eventos trombóticos ocurridos con Absorb BVS tras el primer año de seguimiento. Así, se estudiaron 36 pacientes con trombosis muy tardía del Absorb BVS y se encontró que el desmantelamiento de la estructura era más frecuente en las zonas trombosadas del dispositivo que en las zonas no trombosadas (OR 110 [95% IC 73,5 - 173];  $p < 0,001$ ) <sup>(84)</sup>. De forma que, la reabsorción irregular del dispositivo podría facilitar la trombosis del mismo a través del colapso parcial de la estructura y la exposición de componentes protrombóticos de la matriz extracelular al flujo sanguíneo <sup>(13, 85)</sup>.

En otro orden de ideas, es necesario señalar que los estudios desarrollados con Absorb BVS han evaluado otros aspectos además de la eficacia y la seguridad del dispositivo. Así, el tratamiento de placas de fibroateroma moderadas y vulnerables con Absorb BVS resultó ser más eficaz que el tratamiento médico óptimo en cuanto a la ganancia del área luminal mínima de la lesión se refiere (Absorb BVS  $6,9 \pm 2,6$  mm<sup>2</sup> vs. tratamiento médico  $3,00 \pm 1,0$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ); aunque el impacto sobre la tasa de mortalidad, infartos de miocardio o revascularización coronaria fue nulo <sup>(44, 47, 48)</sup>.

Por su parte, el tratamiento de lesiones coronarias largas (>28 mm de longitud) con Absorb BVS se asoció a una reducción significativa de la resistencia microvascular en comparación con los DES <sup>(40)</sup>; pero de nuevo, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a mortalidad, infartos de miocardio o tasa de revascularización coronaria entre ambos grupos <sup>(43)</sup>.

Finalmente, la restauración de la vasomoción coronaria tras la reabsorción del Absorb BVS continúa siendo un asunto controvertido en la actualidad, pues existen pocos estudios publicados acerca de esta cuestión y los resultados son contradictorios. En este sentido, los primeros resultados publicados sugerían una restauración funcional completa de las arterias coronarias tratadas con Absorb BVS a partir del segundo año del procedimiento <sup>(26, 86)</sup>, pero con la publicación del estudio ABSORB II se demostró que este dispositivo no era superior a DES con respecto a la restauración de la función vasomotora a 3 años de seguimiento (Absorb BVS  $0,047$  mm  $\pm$   $0,109$  mm vs. Xience  $0,056$  mm  $\pm$   $0,117$  mm,  $p=0,49$ ) <sup>(23)</sup>. Desde entonces, algunos autores han identificado una respuesta vasomotora paradójica a la acetilcolina en arterias previamente tratadas con Absorb BVS, lo que sugiere la existencia de cierto grado de disfunción endotelial en la zona tratada <sup>(27, 45, 87)</sup>.

### II-1.2.2- DESOLVE SCAFFOLD:

Desolve es una plataforma polimérica bioabsorbible, liberadora de novolimus, capaz de reabsorberse completamente en 2 años. Desolve recibió la marca europea CE en mayo de 2014 y el ensayo clínico más importante publicado hasta la fecha es The DESolve Nx Trial <sup>(15)</sup>. Este es un estudio prospectivo, multicéntrico y no randomizado, que evaluó la eficacia y la seguridad de esta plataforma en pacientes con enfermedad coronario de novo. Así, 126 pacientes fueron reclutados, tratados y reevaluados con una angiografía control a los 6 meses de seguimiento. El dispositivo fue implantado de forma exitosa en el 97% de los casos, mientras que el estudio angiográfico de control fue realizado en el 100% de los pacientes. El IVUS mostró un aumento significativo del área luminal del vaso y de la plataforma, mientras que la OCT mostró una endotelización completa de todos los struts. Sin embargo, la incidencia de MACE fue 3,3% a los 6 meses y 7,4% a los 2 años de seguimiento, incluyendo una trombosis tardía del dispositivo <sup>(13, 88)</sup>.

Aunque no existen estudios aleatorizados que permitan comparar los resultados de Desolve con DES u otras plataformas bioabsorbibles, algunos estudios han comparado estas plataformas empleando un análisis macheado con propensity-score. De esta forma, Wiebe J. desarrolló un estudio retrospectivo que comparó los resultados obtenidos con Absorb BVS y Desolve en 506 pacientes tratados con ambas plataforma de forma consecutiva. Los resultados mostraron que la tasa de fallos en la lesión diana (Absorb BVS 4,7% vs. Desolve 4,5%,  $p= 0,851$ ), la tasa de revascularización de la lesión diana (Absorb BVS 2,6% vs. Desolve 3,5%,  $p= 0,768$ ), la tasa de muerte por causa cardiaca (Absorb BVS 1,5% vs. Desolve 2,0%,  $p= 0,752$ ) y la trombosis del dispositivo (Absorb BVS 2,0% vs. Desolve 1,0%,  $p= 0,529$ ) fue similar entre ambos grupos a un año de seguimiento <sup>(89)</sup>.

Sin embargo, Cakal B. y colaboradores han publicado recientemente los resultados de un estudio retrospectivo unicéntrico que comparaba los resultados de ambas plataformas a largo plazo, demostrando que la tasa de MACE (Absorb BVS 17,3% vs. Desolve 6,1%,  $p= 0,02$ ) y trombosis del dispositivo (Absorb BVS 5,1% vs. Desolve 0%,  $p= 0,03$ ) es significativamente inferior con Disolve a 3 años de seguimiento <sup>(90)</sup>.

### **II-1.2.3- ART BIORESORBABLE SCAFFOLD:**

Arterial Remodelling Technologies (ART) es una BRS construida con un esterocopolímero del ácido poliláctico que recibió marcado europeo CE en mayo de 2015 <sup>(15)</sup>. Este dispositivo es reabsorbido por el organismo en un plazo de 18 – 24 meses, y a diferencia de otras plataformas, ART no está recubierto con drogas antiproliferativas con el fin de facilitar una endotelización precoz y facilitar la restauración vascular <sup>(91)</sup>.

ART ha sido comparado con stents metálicos convencionales en un estudio preclínico desarrollado con modelos porcinos. Después de 3 meses de seguimiento se realizó un cateterismo control en todos los sujetos y se demostró que el proceso de desmantelamiento del ART había comenzado y el diámetro luminal mínimo (DLMm) había aumentado significativamente ( $p<0,001$ ), mientras que el DLMm en el grupo control no cambió ( $p=0,304$ ). Tras 6 meses de seguimientos los resultados fueron consistentes <sup>(91)</sup>.

En este orden de ideas, los estudios realizados con modelos porcino han permitido confirmar la endotelización completa del dispositivo tras un mes del procedimiento, detectar el desmantelamiento del ART a los 3 meses, identificar el pico de inflamación endotelial a los 6 meses, confirmar la reabsorción completa de la plataforma a los 2 años y corroborar el remodelado positivo del vaso <sup>(92)</sup>.

#### **II-1.2.4- FANTOM SCAFFOLD:**

Fantom es una BRS liberadora de sirólimus que está construida con policarbonato de desaminotirosina, un polímero bioabsorbible que tiene tanta fuerza radial y radio-opacidad como un stent metálico. La degradación del Fantom comienza durante los primeros 12 meses y la reabsorción completa se consigue a los 3 años. Este dispositivo recibió marcado europeo CE en abril de 2017 <sup>(15)</sup>.

El estudio principal de esta plataforma es el FANTOM II, un estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó 240 pacientes con enfermedad coronaria de novo e isquemia miocárdica demostrada tratados con Fantom. Los pacientes fueron repartidos en 2 cohortes, de forma que la cohorte A fue sometida a un cateterismo control a los 6 meses de seguimiento, y la cohorte B a los 9 meses. Los resultados mostraron una tasa de MACE del 2,6% a los 6 meses de seguimiento, mientras que la tasa de trombosis y reestenosis del dispositivo fue de 0,9% y 2% respectivamente <sup>(93)</sup>.

Tras 9 meses de seguimiento se confirmó que el dispositivo presentaba un patrón de endotelización favorable y la pérdida luminal tardía era mínima (área luminal mínima [ALM] a 6 meses  $5,45 \pm 1,0$  mm<sup>2</sup> vs. ALM a 9 meses  $5,36 \pm 0,86$  mm<sup>2</sup>,  $p= 0,32$ ). Mientras que la endotelización de los struts fue del 98,9% y la tasa de fallos del vaso diana fue 4,2% a los 12 meses de seguimiento <sup>(15, 94, 95)</sup>.

#### **II-1.2.5- MERES- 100 SCAFFOLD:**

MeRes-100 es una BRS con struts finos, conformada por una estructura de ácido poliláctico y recubierta con un polímero bioabsorbible liberador de sirólimus. Aunque no tiene estudios publicados en personas, su perfil biomecánico ha sido estudiado en modelos porcinos, obteniendo resultados comparables con Absorb BVS <sup>(96)</sup>.

### II-1.2.6- MAGMARIS BIORESORBABLE MAGNESIUM SCAFFOLD:

Magmaris es una BRS construida con una aleación de magnesio, zinc y manganeso, que está recubierta con un polímero bioabsorbible liberador de sirólimus. Sus resultados clínicos han sido evaluados por medio de los estudios BIOSOLVE, obteniendo marcado europeo CE en junio de 2016 <sup>(15)</sup>.

BIOSOLVE I fue un estudio prospectivo y multicéntrico que reportó los primeros datos de Magmaris en humanos, reclutando 46 pacientes de 5 centros europeos. El objetivo primario del estudio fue la detección de fallos en la lesión diana, que estuvo constituido por un compuesto muertes de causa cardíaca, infartos de miocardio en el vaso diana y revascularización de la lesión diana. Así, la tasa de fallos en la lesión diana fue de 4,3% a los 6 meses y de 6,6% al año de seguimiento. No se registraron muertes de causa cardíaca ni trombosis del dispositivo, tampoco eventos adversos más allá de los 377 días de seguimiento <sup>(97, 98)</sup>.

Tras sufrir algunas modificaciones estructurales, la nueva versión de Magmaris fue evaluada con el estudio BIOSOLVE II. Este fue un estudio prospectivo, no randomizado, que incluyó 123 pacientes con enfermedad coronaria estable e isquemia demostrable. El objetivo primario fue la evaluación de la pérdida luminal tardía a los 6 meses, mientras que el objetivo secundario fue la detección de fallos en el vaso diana, trombosis del dispositivo y éxito del procedimiento. Los resultados mostraron que la pérdida luminal tardía fue 0,27mm (Desviación estándar [DE] 0,37) a los 6 meses de seguimiento, mientras que el área luminal media (ALMd) por IVUS no cambió significativamente con respecto al implante (ALMd al implante  $6,24 \pm 1,15 \text{ mm}^2$  vs. ALMd a 6 meses  $6,21 \pm 1,22 \text{ mm}^2$ ,  $p=0,803$ ). Además, la tasa de fallos del vaso diana fue 3%, registrando una muerte de causa cardíaca y ninguna trombosis del dispositivo. De forma concomitante, los autores afirman que la vasorreactividad coronaria fue restaurada en el 80% de los pacientes evaluados <sup>(99)</sup>.

Finalmente, la eficacia y seguridad de Magmaris a medio y largo plazo están siendo evaluadas en diferentes estudios clínicos. Uno de estos estudios es BIOSOLVE IV, un registro multicéntrico que incluyó 1075 pacientes no seleccionados con enfermedad coronaria tratados previamente con Magmaris. Aunque el estudio pretende evaluar el comportamiento del dispositivo a 5 años vista, recientemente han sido publicados los resultados tras 12 meses de seguimiento. Así, la tasa de fallo de la lesión diana fue 4,3%, la tasa de muerte de causa cardíaca 0,2%, la tasa de infartos de miocardio relacionado con el vaso diana 1,1%, la tasa de revascularización de la lesión diana 3,9% y la tasa de trombosis del dispositivo 0,5% <sup>(100, 101)</sup>. De esta forma, los resultados obtenidos con esta plataforma se mantiene dentro de los estándares recomendados por las guías de actuación clínica de la sociedad europea de cardiología <sup>(102)</sup>. Sin embargo, la gran mayoría de estos ensayos clínicos están realizados en pacientes estables y con lesiones coronarias simples, motivos por los cuales Magmaris está desaconsejado en pacientes con síndromes coronarios agudos con elevación del ST (SCACEST), con pobre adherencia terapéutica, con lesiones calcificadas y lesiones ostiales <sup>(103)</sup>.

### **II-1.3- REPARACIÓN VASCULAR TRAS IMPLANTE DE STENTS:**

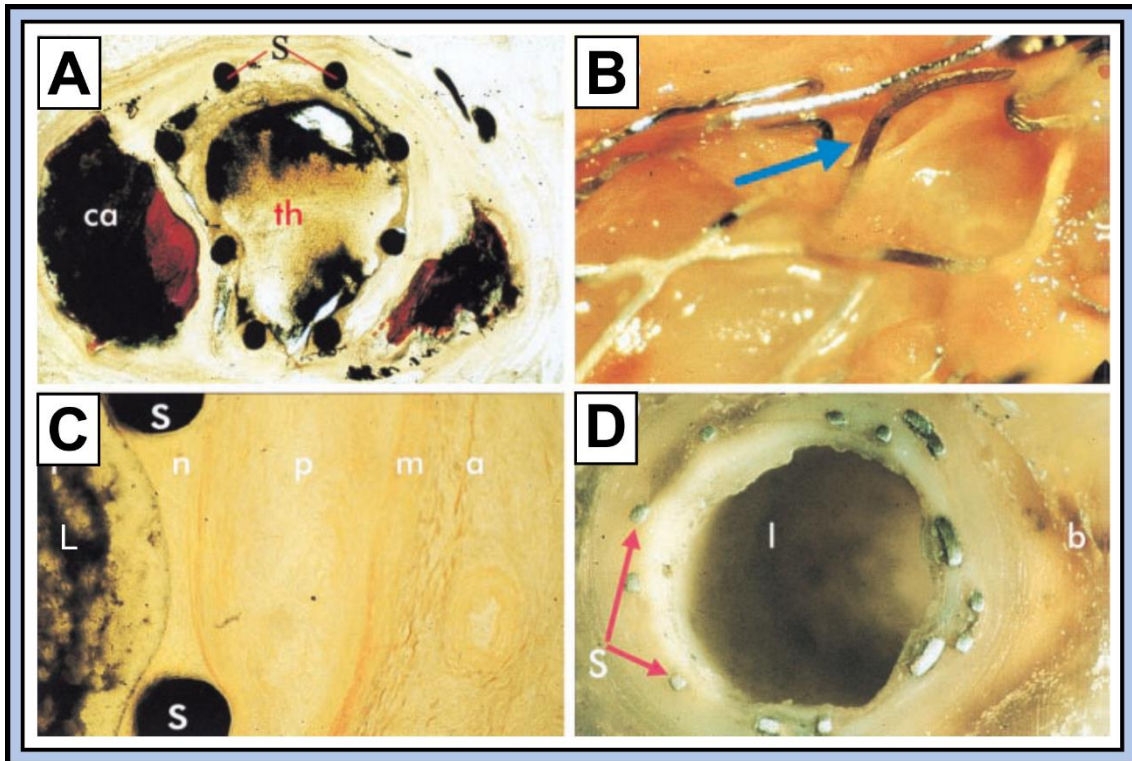
El endotelio es una capa celular que reviste el interior de los vasos linfáticos y sanguíneos, incluidas las arterias coronarias. Además de constituir una barrera anatómica entre el espacio intra y extravascular, el endotelio participa en la regulación del tono vasomotor, en el tráfico de nutrientes, en la mediación de moléculas antiinflamatorias, en la proliferación celular, en la hemostasia y en la inmunidad, tanto innata como adquirida <sup>(104, 105)</sup>. De esta forma, el endotelio es una estructura compleja que puede ser lesionada en el contexto del intervencionismo coronario, pues este procedimiento desencadena una serie de alteraciones estructurales y funcionales que han sido estudiadas de forma amplia a lo largo de los últimos años.

### II-1.3.1- RESTAURACIÓN ESTRUCTURAL DEL ENDOTELIO TRAS EL INTERVENCIONISMO CORONARIO:

Muchos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el endotelio coronario sufre un proceso de reparación neointimal tras la angioplastia con balón, caracterizado por la proliferación y migración de células musculares lisas, la síntesis de matriz extracelular y el desarrollo de una respuesta inflamatoria celular local <sup>(106, 107)</sup>. De igual forma, los BMS generan una respuesta inflamatoria después del implante, pero a diferencia de la angioplastia con balón, la infiltración celular y la proliferación de las células musculares lisas es mayor, especialmente alrededor de los struts <sup>(108, 109)</sup>. Así, los estudios inmunohistoquímicos señalan que las células musculares lisas, positivas con la tinción alfa-actina, son el componente principal del tejido neointimal que recubre los BMS durante el seguimiento <sup>(109, 110)</sup>.

Según Grewe, P. H. y colaboradores, la neoíntima se desarrolla en dos fases, la primera es la fase de reparación y la segunda la fase de proliferación. La fase de reparación comienza inmediatamente después del implante del BMS, cuando se forma un hematoma intramural en la vecindad de la placa rota, seguido de la formación de una capa fina de tejido trombótico, que progresivamente es infiltrada por células musculares lisas secretoras de matriz extracelular. La segunda fase se caracteriza por la proliferación de las células musculares lisas, la agregación de linfocitos alrededor de los struts y la solidificación de la matriz extracelular **(Figura 2)** <sup>(111)</sup>.





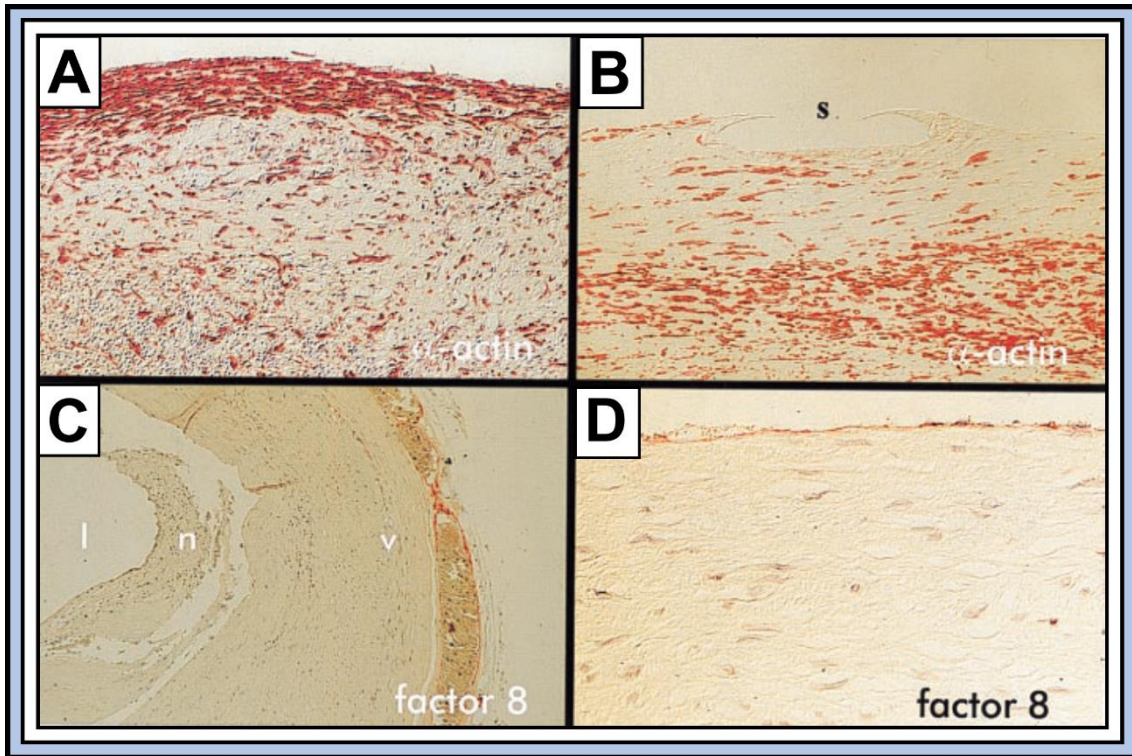
**Figura 2:** Análisis microscópico de la respuesta endotelial tras implante de stent sin fármaco. Panel A muestra un corte histológico transversal de una arteria coronaria humana 12 días después de ser tratada con un stent metálico sin fármaco. Se aprecia un nódulo de calcio (ca) que impide la expansión adecuada del stent, así como un trombo (th) luminal que ocluye la luz del dispositivo. Además, existe tejido neointimal recubriendo los struts (S). Panel B muestra un corte histológico longitudinal 11 días después de la colocación de un stent en otro individuo. El dispositivo está recubierto por una capa fina de tejido trombótico (flecha azul). Panel C muestra un corte histológico transversal de una arteria coronaria humana 28 días después de ser tratada con un stent metálico sin fármaco. Los struts (S) están recubiertos por un tejido neointimal (n) prácticamente acelular. Además, se observa la placa de fibroateroma (p), la media (m), la adventicia (a) y contraste en la luz vascular (L). Panel D muestra un corte histológico longitudinal 6 meses después de la colocación de un stent en otro paciente. Se observa que la luz del vaso (l) es permeable y que existe tejido neointimal recubriendo los struts (S). Además, existen pigmentos de hemosiderina intercelular que pueden estar en probable relación con sangrado intramural. Reproducido con permiso de Elsevier (número de solicitud 5263571419993) y J Am Coll Cardiol. <sup>(111)</sup>

La neoíntima suele estar completamente desarrollada a partir de los tres meses del procedimiento. Así, el tejido neointimal que recubre el BMS puede estar conformado por tres capas histológicas con diferentes propiedades inmunohistoquímicas:

- Capa luminal: Esta capa está compuesta por células musculares lisas, positivas con la tinción alfa-actina, que están dispuestas circularmente con un patrón en “capas de cebolla” de 15 a 30 células de grosor.
- Capa intermedia: Esta capa presenta menos celularidad, pues existen pocas células musculares lisas embebidas dentro de la matriz extracelular.
- Capa externa: Es la capa más profunda de la neoíntima, está conformada por un estrato celular grueso que se extiende hasta la capa muscular <sup>(111)</sup>.

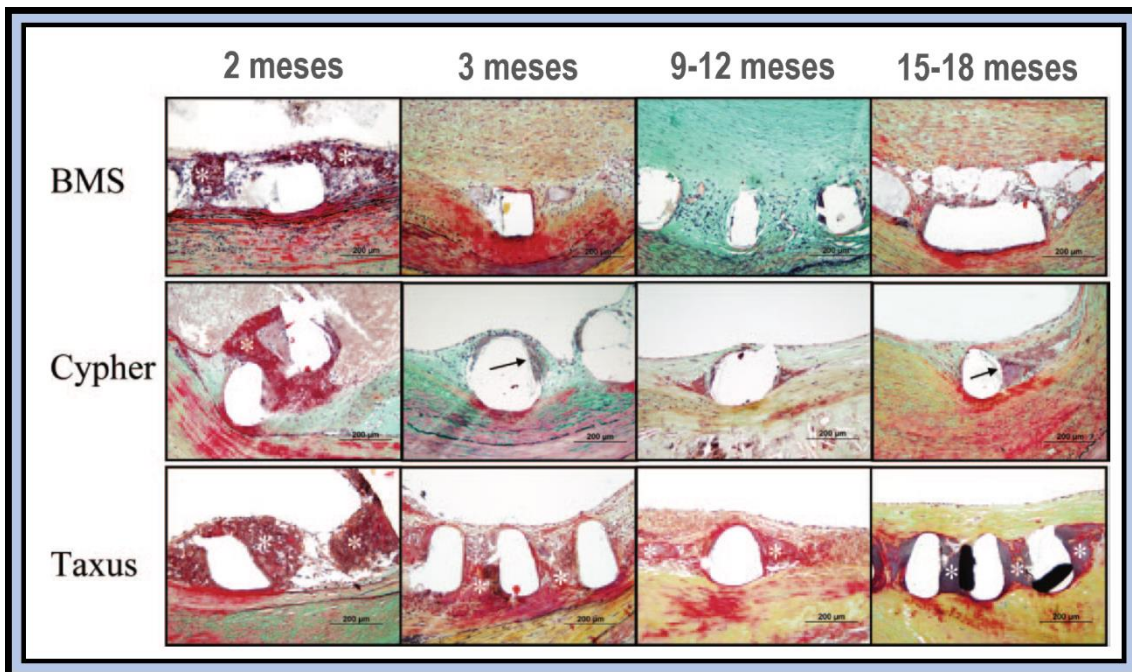
Sin embargo, es necesario aclarar que la formación de un tejido neointimal no es sinónimo de endotelización vascular, pues el tejido neointimal rico en células musculares lisas y matriz extracelular carece de las propiedades fisiológicas del tejido endotelial. Así, Grewe, P. H. y colaboradores afirman que la endotelización de la neoíntima es un proceso paralelo que se lleva a cabo en tres fases (**Figura 3**):

- Denudación endotelial: Esta fase comienza inmediatamente después del implante del BMS. Esta se caracteriza por la ausencia de células endoteliales, habitualmente identificadas en los análisis inmunohistoquímicos con anticuerpos contra el antígeno relacionado con el factor VIII (Ac AR-F-VIII).
- Reendotelización: Esta fase comienza a partir de la sexta semana del implante. En este punto, las células endoteliales, Ac AR-F-VIII positivas, ocupan parte del tejido neointimal, pero las células musculares lisas siguen ocupando el borde luminal de la misma.
- Neoendotelización: Esta es la última fase y comienza cuando las células endoteliales, Ac AR-F-VIII positivas, ocupan la totalidad del tejido neointimal, lo que puede resultar evidente a partir de los tres meses de seguimiento <sup>(111)</sup>.



**Figura 3:** Análisis inmunohistoquímico de la respuesta endotelial tras implante de stent sin fármaco. Panel A muestra un corte histológico de tejido neointimal 101 días después del implante de un stent sin fármaco. Se puede observar la existencia de una capa compacta de células musculares lisas (capa de células rojas), positivas con la tinción alfa-actina, en la zona luminal de la íntima. Panel B muestra un corte histológico de tejido neointimal después de retirar los struts de la muestra. No se detectan células musculares lisas alrededor del espacio que ocupaban los struts (S). Panel C muestra un corte histológico de tejido neointimal (n) 68 días después del implante de un stent sin fármaco. Las células neointimales que están en contacto con la luz del vaso (l) no son células endoteliales, pues son Ac AR-F-VIII negativas. En cambio, las células endoteliales de la *vasa vasorum* son identificadas por su respuesta a los Ac AR-F-VIII (v). Panel D muestra una endotelización completa de la neointima con células endoteliales maduras, Ac AR-F-VIII positivas, 101 días después del implante de un stent sin fármaco. Reproducido con permiso de Elsevier (número de solicitud 5263571419993) y J Am Coll Cardiol. <sup>(111)</sup>

Sin embargo, los BMS son cada vez menos utilizados en la actualidad, pues la incorporación de los DES en el intervencionismo coronario ha permitido reducir la reestenosis y otras complicaciones asociadas a la angioplastia con balón y BMS <sup>(11, 112)</sup>. De esta manera, la exposición del tejido endotelial a endoprótesis coronarias recubiertas de fármacos antiproliferativos desencadena alteraciones importantes durante la reparación vascular. Así, diferentes estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la reparación endotelial ocurre más lentamente cuando se usan DES en lugar de BMS, desarrollándose una capa fina de tejido neointimal, que tiene abundante fibrina y células inflamatorias, pero pocas células musculares lisas y endoteliales **(Figura 4)** <sup>(113-115)</sup>.



**Figura 4:** Evolución histológica del endotelio tras implantar diferentes tipos de stents coronarios. Tras dos semanas del implante se puede observar tejido trombótico y fibrina alrededor de los struts, tanto en el stent sin fármaco (BMS) como en los DES. El stent sin fármaco presenta una cicatrización arterial completa a los 3 meses, con un pico de tejido neointimal a los 9 meses. Cypher, un DES recubierto de sirolimus, muestra un infiltrado inflamatorio rico en fibrina a los 3 meses, con gran cantidad de células gigantes (flecha negra) pero pocas células musculares lisas y endoteliales, sin cambios significativos a los 18 meses. Finalmente Taxus, un DES recubierto de paclitaxel, muestra depósitos de fibrina más abundantes (asteriscos) alrededor de los struts a los 3 meses, sin cambios significativos a los 18 meses. Reproducido con permiso de Wolters Kluwer Health, Inc (número de solicitud 5263600485258) y Arterioscler Thromb Vasc Biol. <sup>(114)</sup>

### II-1.3.2- RESTAURACIÓN FUNCIONAL DEL ENDOTELIO TRAS EL INTERVENCIONISMO CORONARIO:

Según ha sido descrito, la formación de tejido neointimal sobre la superficie de los stents implantados es un proceso que puede durar varias semanas o meses, en función del tipo de dispositivo que haya sido utilizado. Aunque los DES de primera generación, liberadores de sirólimus o paclitaxel, estaban asociados con un retraso significativo de la reparación vascular, los DES de segunda generación, liberadores de everólimus y zotarólimus, han mostrado una aceptable tasa de endotelización en estudios preclínicos con modelos animales <sup>(116-118)</sup>.

Sin embargo, en algunos casos, las células endoteliales identificadas dentro del tejido neointimal pueden ser escasas o funcionalmente inmaduras, motivos por los cuales el implante de los DES puede desencadenar una disfunción endotelial más intensa y prolongada que la descrita en la angioplastia con balón <sup>(119-122)</sup>. De esta manera, existe una serie de marcadores inmunohistoquímicos que han sido utilizados con el fin de estudiar la madurez funcional de endotelio coronario en las muestras histológicas **(Figura 5)**, estos son:

- Molécula 1 de adhesión celular plaqueta-endotelio (PECAM-1, del inglés “Platelet/Endothelial Cell Adhesion Molecule-1”).
- Trombomodulina.
- Factores de crecimiento vascular endotelial (FCVE).
- Óxido nítrico (NO, del inglés “Nitric Oxide”).

Sin embargo, solo el NO nos permite evaluar la función endotelial *in vivo* de forma práctica, pues los cambios del tono vascular arterial están directamente relacionados con la producción endotelial de esta molécula <sup>(123-126)</sup>.

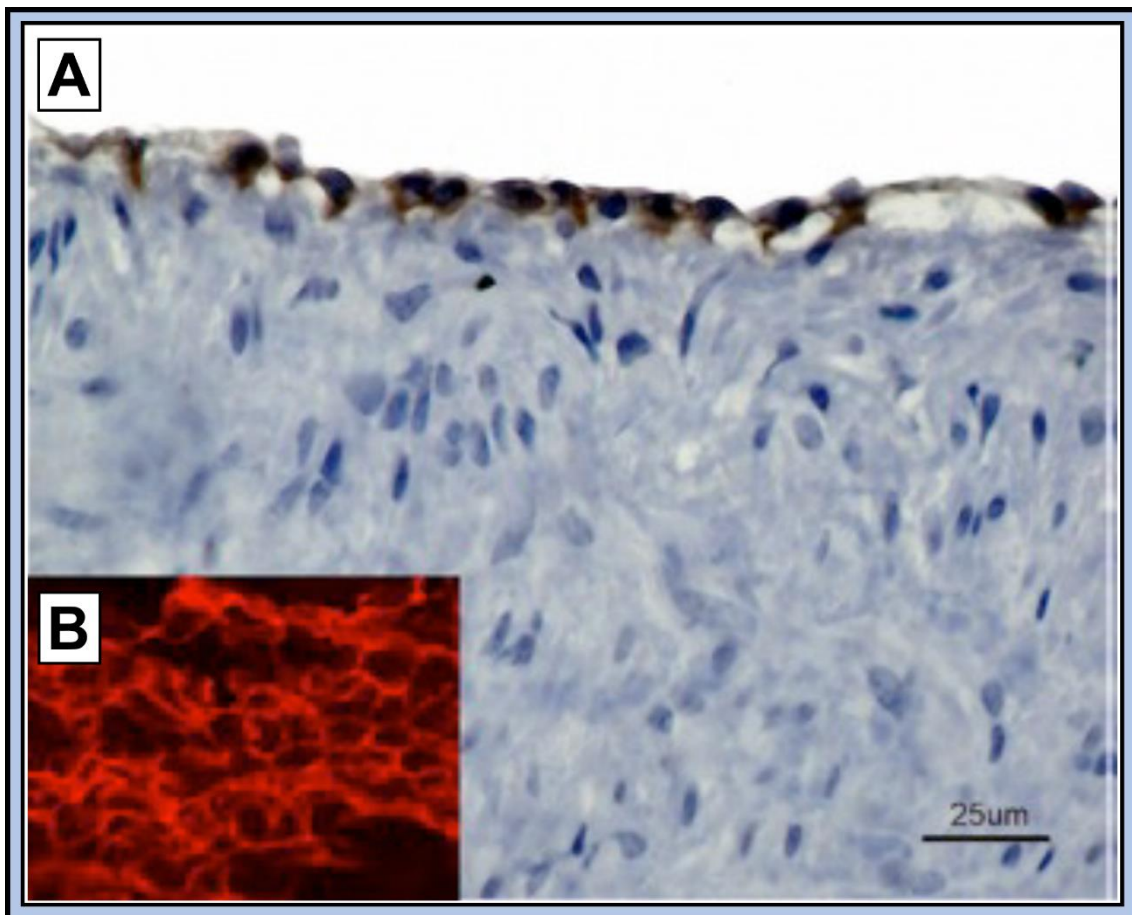


El NO es una molécula vasodilatadora con actividad paracrina sintetizada por la enzima sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS, del inglés “endotelial Nitric Oxide Synthase”). De esta forma, la eNOS está presente de forma habitual dentro de las células endoteliales y puede ser activada rápidamente cuando aumentan las concentraciones de calcio y modulina <sup>(126, 127)</sup>.

Cuando la eNOS es activada, la L-arginina es transformada en L-citrulina y NO. Así, las moléculas de NO difunden localmente y activan la guanilato ciclasa soluble de las células musculares lisas de la pared vascular. Esto aumenta la concentración intracelular de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), desencadena la relajación del tejido muscular e induce la vasodilatación arterial <sup>(128)</sup>. Además, el NO bloquea la acción de moléculas vasoconstrictoras muy potentes liberadas por el endotelio, como la angiotensina II y la endotelina I; sumado a otros efectos biológicos como la inhibición de la actividad plaquetaria y de la activación leucocitaria, así como el bloqueo de la migración y proliferación de las células musculares lisas <sup>(126-128)</sup>. Finalmente, la liberación de NO por parte de las células endoteliales puede ser estimulada por medio de números agentes vasoactivos, como por ejemplo: acetilcolina (ACh), bradiquininas, adenosín difosfato (ADP), histamina y polipéptido intestina vasoactivo, entre otros <sup>(129)</sup>.

De esta manera, la producción insuficiente de NO por parte del endotelio, o un aumento no satisfecho de las demandas del mismo, genera un desequilibrio entre los factores que promueven la vasoconstricción y la vasodilatación coronaria, lo que constituye una forma de disfunción endotelial. Así, el compromiso de la vasomoción coronaria constituye la consecuencia principal de la disfunción endotelial, lo que puede aumentar la resistencia al flujo sanguíneo y desencadenar la isquemia miocárdica. Además, secundariamente, el déficit de NO facilita la activación y la adhesión plaquetaria, la quimiotaxis leucocitaria, la permeabilidad vascular, la oxidación de lipoproteínas y el depósito de moléculas proinflamatorias, lo que puede incentivar la aterosclerosis y la trombosis coronaria <sup>(130)</sup>.

De esta manera, diferentes autores han observado la existencia de una respuesta vasomotora anómala en pacientes con enfermedad coronaria previamente tratadas con DES. Esta respuesta ha sido clásicamente descrita como una vasoconstricción paradójica a diversos estímulos fisiológicos o farmacológicos, como por ejemplo: ejercicio, serotonina, bradiquinina, péptido P y ACh <sup>(131-144)</sup>. Por estos motivos, las alteraciones de la vasorreactividad coronaria, y la ausencia de marcadores inmunohistoquímicos de madurez endotelial, pueden aparecer de forma simultánea en pacientes tratados con DES y son indicios claros de disfunción endotelial.



**Figura 5:** Marcadores inmunohistoquímicos de madurez funcional endotelial en modelo coronario porcino. Panel A muestra un depósito lineal de anticuerpos contra la sintetasa de óxido nítrico en la monocapa endotelial (color marrón), evidente con tinción con inmunoperoxidasa. Panel B muestra una imagen obtenida con inmunofluorescencia que confirma la presencia de PECAM-1 en las uniones intercelulares endoteliales. Reproducido con permiso de Bentham Science Publishers LTD (número de solicitud 1199100-1) y Curr Vasc Pharmacol. <sup>(113)</sup>

## **II-1.4- VASORREACTIVIDAD CORONARIA:**

En la actualidad se utiliza el término vasorreactividad coronaria con el fin de señalar la capacidad vasodilatadora que tienen las arterias coronarias en respuesta al NO. De esta forma, las arterias coronarias son capaces de ajustar el flujo sanguíneo con la finalidad de satisfacer las demandas miocárdicas de oxígeno. Por este motivo, la vasorreactividad coronaria es fundamental en el proceso de autoregulación del flujo sanguíneo, pues la caída de las resistencias vasculares depende por completo de la capacidad de relajación que poseen las células musculares lisas <sup>(145, 146)</sup>.

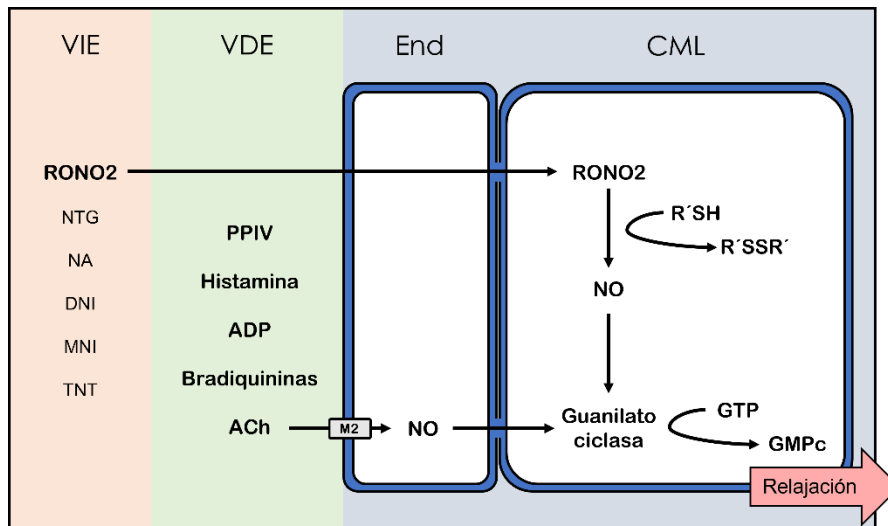
Así, las alteraciones de la vasorreactividad coronaria pueden ocurrir por un déficit en la síntesis endotelial de NO o por la incapacidad de las células musculares lisas para responder a la acción del mismo. Por esta razón, el estudio de la vasorreactividad coronaria se ha realizado clásicamente a dos niveles, el estudio de la respuesta dependiente del endotelio y el estudio de la respuesta independiente del endotelio **(Figura 6)** <sup>(146)</sup>.

La vasomoción coronaria dependiente del endotelio ha sido evaluada tradicionalmente por medio del test de ACh. La ACh es una molécula sintetizada por la colina acetiltransferasa (CAT) a partir de colina y acetil coenzima A, y constituye el principal neurotransmisor del sistema nervioso autónomo. La ACh es liberada por las fibras preganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático, así como por las fibras postganglionares del sistema nervioso parasimpático. De esta manera, las fibras eferentes postganglionares del nervio vago liberan ACh sobre los receptores muscarínicos M2 de la pared vascular coronaria. En condiciones normales, dosis bajas de ACh pueden estimular los receptores muscarínicos de las células endoteliales y producir vasodilatación por medio de la acción del óxido nítrico. Sin embargo, en pacientes con disfunción endotelial, la ACh a dosis altas puede estimular los receptores muscarínicos de las células musculares lisas e inducir vasoconstricción <sup>(126, 130)</sup>.



Por su parte, la vasorreactividad coronaria independiente del endotelio ha sido evaluada tradicionalmente por medio de la administración de nitratos orgánicos. Los nitratos son un conjunto de moléculas capaces de liberar NO tras ser metabolizadas por el organismo, por estos motivos son consideradas donantes externos de NO. De esta forma, los nitratos con capaces de inducir, de forma directa, la relajación de las células musculares lisas de la pared vascular, independientemente del endotelio <sup>(147, 148)</sup>.

El efecto principal de los nitratos es la vasodilatación arterial y venosa, pero también son capaces de tener un efecto antiagregante plaquetario, disminuir la precarga, la postcarga y el gasto cardíaco; por estos motivos son compuestos muy útiles en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca, entre otras. En pacientes con aterosclerosis coronaria y otras formas de disfunción endotelial, el efecto vasodilatador de los nitratos se incrementa de forma significativa, pues la síntesis de NO por parte del endotelio suele ser deficiente <sup>(149)</sup>.



**Figura 6:** Mecanismo de acción de los vasodilatadores coronarios. ACh= Acetil Colina, ADP= Adenosin Difosfato, CML= Célula Muscular Lisa, DNA= Dinitrato de Isosorbide, End= Endotelio, GMPc= Guanosín Monofosfato Cíclico, GTP= Guanosín Trifosfato, MNI= Mononitrato de Isorsobide, NA= Nitrato de Amilo, NTG= Nitroglicerina, NO= Óxido Nítrico, PPIV= Polipeptido Intestinal Vasoactivo, RONO2= Nitratos Orgánicos, R'SH= Sulfidrilo, R'SSR'= Disulfuro, TNE= Tetranitrato de Eritritilo, VIE= Vasodilatador Independiente de Endotelio, VDE= Vasodilatador Dependiente de Endotelio. Modificado de Abrams, J.<sup>(149)</sup>

## **II-1.5- TÉCNICAS DE IMAGEN USADAS PARA EVALUAR LA REPARACIÓN VASCULAR (IN VIVO) TRAS EL IMPLANTE DE STENTS CORONARIOS:**

La angiografía coronaria puede resultar útil en la evaluación del proceso de reparación vascular tras el implante de stents coronarios. Así, la coronariografía de control permite confirmar la permeabilidad de los stents, medir la pérdida luminal tardía y descartar complicaciones como la trombosis o la reestenosis de los dispositivos. Además, la QCA es una herramienta valiosa en el estudio de la vasorreactividad coronaria, pues es capaz de detectar cambios de calibre en los segmentos coronarios tras la administración de fármacos vasoactivos. De esta manera, el estudio funcional de los stents convencionales, no reabsorbibles, se realiza en los segmentos coronarios adyacentes al dispositivo, pues los segmentos tratados son rígidos por causa de estas plataformas. Sin embargo, a pesar de la utilidad de la angiografía, la información que puede obtenerse por medio de esta técnica es limitada cuando se trata de evaluar dispositivos intracoronarios. Por este motivo se desarrollaron las técnicas de imagen intravascular, como el IVUS y la OCT <sup>(113)</sup>.

El IVUS es un catéter de imagen intracoronario que funciona por medio de la emisión y recepción de ondas de ultrasonido. Así, el dispositivo es capaz de interpretar la amplitud y la frecuencia de las ondas reflejadas por los tejidos con el fin de construir imágenes axiales de los vasos coronarios, de forma que se pueden caracterizar diferentes tejidos.

La resolución axial del IVUS es de 100 - 200  $\mu\text{m}$ , la resolución lateral de 250  $\mu\text{m}$ , la penetración de 4 - 8 mm y la frecuencia de emisión de 20 - 40 MHz, motivos por los cuales se pueden estimar de forma exacta los diámetros y área lumenales, tanto de los vasos coronarios como de los stents implantados. Además, permite cuantificar el volumen de las placas de ateroma, estudiar las lesiones ostiales y las bifurcaciones coronarias. Finalmente, el IVUS resulta útil en la evaluación de la expansión y aposición de los stents coronarios <sup>(150)</sup>.

Aunque la histología virtual con IVUS ha sido empleada con el fin de crear modelos de caracterización tisular, la correlación con los cortes histológicos no ha sido buena. De la misma forma, el IVUS tampoco resulta útil en el estudio del trombo luminal o del proceso de endotelización de los struts, pues la resolución espacial es insuficiente <sup>(113)</sup>.

Sin embargo, el análisis *in vivo* de la reparación vascular tras el implante de stents coronarios ha mejorado de forma significativa con la introducción de la OCT. Al igual que el IVUS, la OCT es un instrumento de imagen intracoronario empleado con frecuencia en la práctica clínica, pero a diferencia del IVUS, la OCT no funciona con ultrasonidos sino con un haz de luz infrarroja. Así, la OCT analiza el grado de absorción y dispersión del haz de luz por parte de los tejidos y construye imágenes axiales muy precisas de los segmentos estudiados <sup>(150)</sup>.

La OCT tiene una resolución axial de 10 - 20  $\mu\text{m}$ , una resolución lateral de 20 - 90  $\mu\text{m}$  y un poder de penetración de 1 – 3 mm, mostrando una excelente correlación espacial con los cortes histológicos de tejido neointimal coronario. Por este motivo, la OCT permite identificar con claridad los struts que están recubiertos por tejido neointimal y los struts que no, siendo posible medir incluso su grosor con precisión. Sin embargo, la OCT carece de la especificidad necesaria para diferenciar el tejido neointimal maduro, rico en células endoteliales, del tejido neointimal funcionalmente inerte rico en fibrina, células gigantes e inflamatorias <sup>(113, 151)</sup>.

## II-2- JUSTIFICACIÓN

### **II-2.1- JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:**

La restauración morfológica y funcional de las arterias coronarias sigue constituyendo uno de los principales objetivos de las BRS, sin embargo, la reabsorción del Absorb BVS solo había podido ser demostrada *in vivo* en pequeñas series de pacientes para el momento en que fue desarrollada esta tesis doctoral.

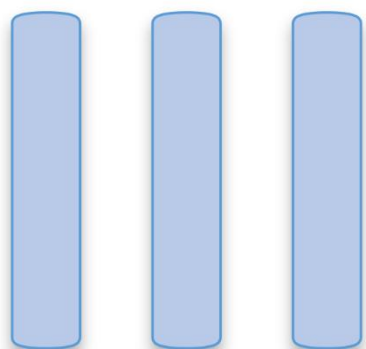
La mayoría de los trabajos publicados sobre la reabsorción del Absorb BVS han estado relacionados con las cohortes A y B de los estudios ABSORB, pues las modificaciones estructurales que sufrió la primera generación de Absorb BVS trajo como consecuencia un retraso en el proceso de reabsorción del dispositivo. De esta forma, aunque el tiempo estimado de reabsorción de la primera generación de Absorb BVS fue de 3 años, los dispositivos que finalmente fueron comercializados y utilizados en la práctica clínica necesitaron hasta 5 años de seguimiento <sup>(27, 86, 152-155)</sup>.

De esta manera, se estima que más de 200.000 personas fueron tratadas con Absorb BVS antes de que este dispositivo fuera retirado del mercado en el año 2017. Sin embargo, aunque el riesgo de infarto de miocardio y trombosis del dispositivo había quedado rotundamente demostrado, poco podía saberse en ese momento con respecto a los resultados a largo plazo del dispositivo, pues la mayoría de los pacientes no tenían más de 3 años de seguimiento para ese momento <sup>(13)</sup>. Así, la restauración de las propiedades morfológicas y funcionales de las arterias coronarias tras la reabsorción del Absorb BVS sigue sin poder ser demostrada de forma convincente en pacientes del mundo real <sup>(156-158)</sup>.

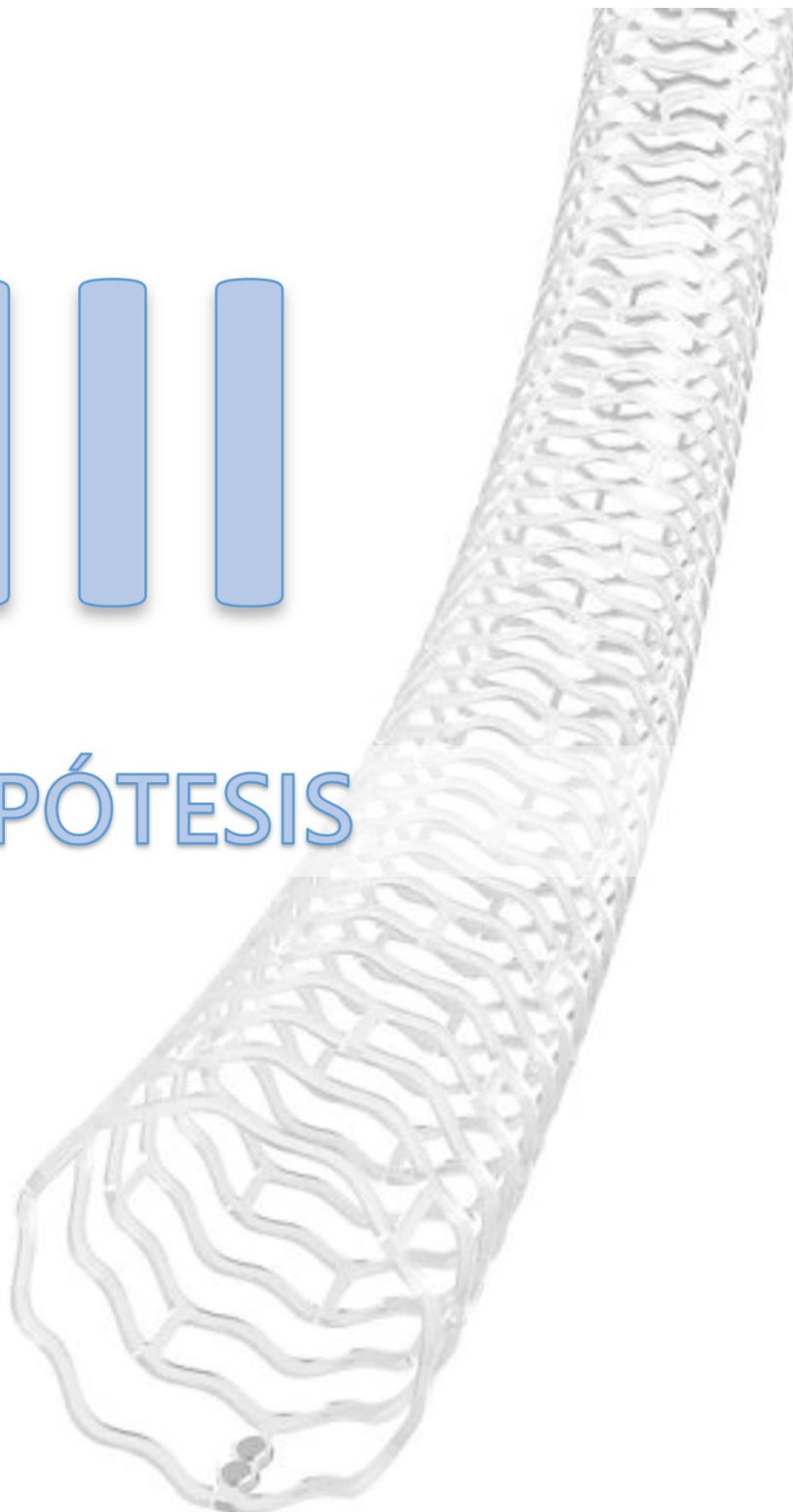
El desarrollo de dispositivos bioabsorbibles sigue en marcha y su incorporación en la práctica clínica será definitiva cuando se resuelvan los problemas expuestos previamente, como por ejemplo: la trombosis y la reestenosis de los dispositivos. De esta forma, se hace necesario conocer con más detalle el impacto funcional que pueden tener estas plataformas en las arterias coronarias y por este motivo, justificamos la realización de este proyecto de investigación y la presentación de esta tesis doctoral.

Finalmente, el conjunto de artículos científicos que han sido publicados como consecuencia de esta línea de investigación se muestran en el **Anexo 1**. A continuación se expone un breve resumen de los mismos en orden cronológico:

- Artículo 1: Se trata de una carta científica publicada en la *Revista Española de Cardiología* en el año 2018, donde se muestran los resultados obtenidos tras realizar un análisis estructural con OCT de las arterias coronarias tratadas con Absorb BVS tras 5 años de seguimiento <sup>(159)</sup>.
- Artículo 2: Una carta al editor publicada en la revista *Cardiology Journal* en el año 2019, donde se describe una complicación previamente no descrita en pacientes tratados con Absorb BVS: la reestenosis; y su nula interferencia en el proceso de reabsorción del dispositivo <sup>(160)</sup>.
- Artículo 3: Se trata de un caso clínico publicado en la revista *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* en 2021, donde se muestran los primeros resultados obtenidos con el test de vasorreactividad coronaria tras la reabsorción del Absorb BVS <sup>(161)</sup>.
- Artículo 4: Este es un artículo original publicado en la revista *The American Journal of Cardiology* en 2022, donde se muestran los cambios estructurales y funcionales que sufren las arterias coronarias tratadas con Absorb BVS después de 3 años de seguimiento <sup>(162)</sup>.
- Artículo 5: Artículo original aceptado para publicación en *The American Journal of Cardiology*, que muestra los cambios estructurales y funcionales de las arterias coronarias tratadas con Absorb BVS después de 5 años de seguimiento.



# HIPÓTESIS



### III-1- HIPÓTESIS DE TRABAJO

#### **III-1.1- DEFINICIÓN DE LA HIPÓTESIS DE TRABAJO:**

El uso de plataformas coronarias bioabsorbibles Absorb BVS durante el intervencionismo coronario percutáneo permite restaurar las propiedades morfológicas y funcionales de las arterias coronarias tras la reabsorción del dispositivo.

# IV

## OBJETIVOS





### IV-1- DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS

#### **IV-1.1- OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar los cambios estructurales y funcionales que sufren las arterias coronarias a largo plazo después de haber sido tratadas previamente con dispositivos Absorb BVS.

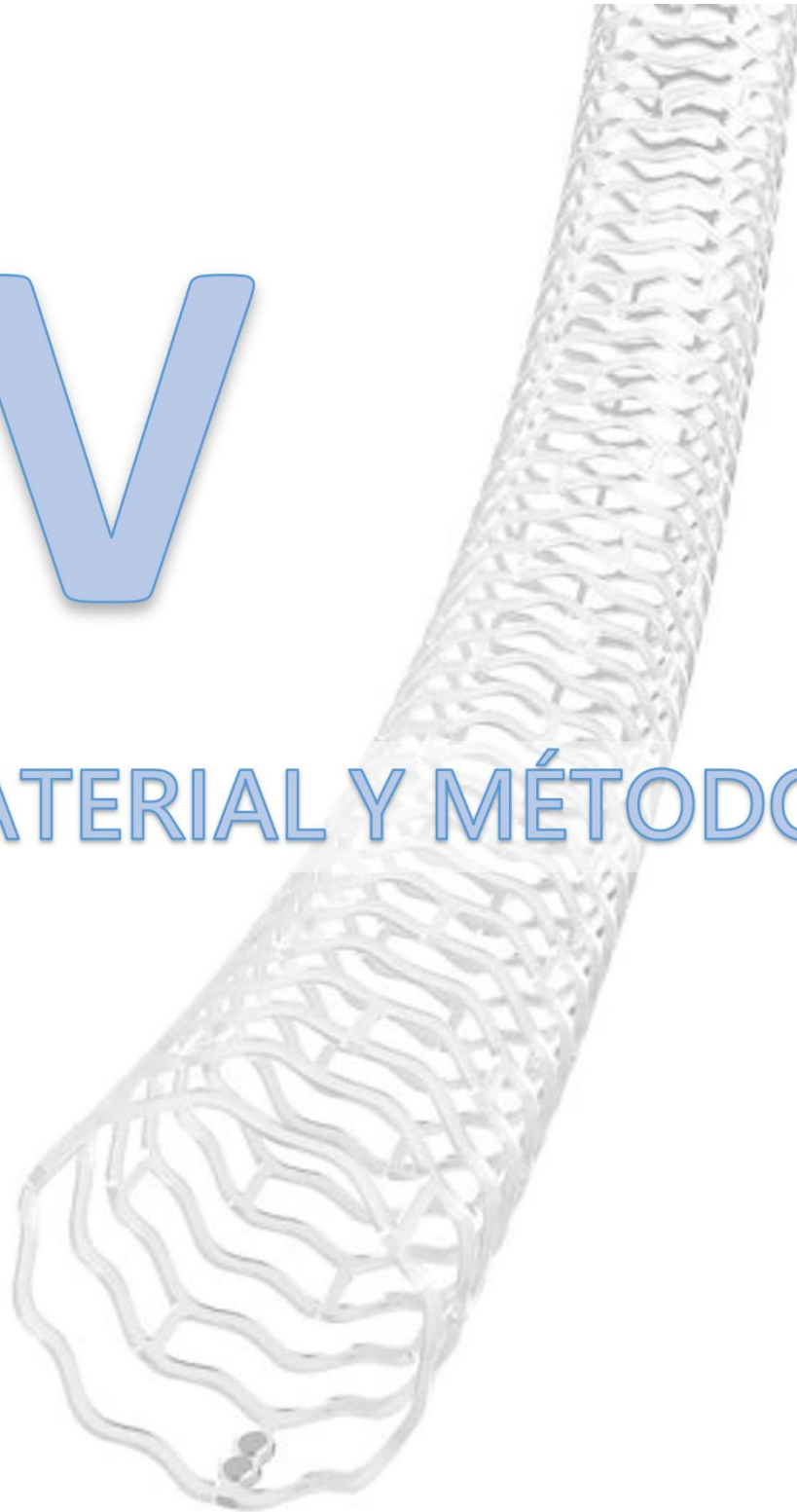
#### **IV-1.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Este proyecto de investigación ha sido desarrollado de acuerdo con una serie de objetivos concretos, estos son:

- Describir los aspectos clínicos y técnicos relacionados con el implante de dispositivos Absorb BVS, así como los eventos clínicos adversos ocurridos durante el seguimiento.
- Determinar cuánto tiempo dura el proceso de reabsorción del Absorb BVS.
- Describir los cambios estructurales que sufren las arterias coronarias durante el proceso de reabsorción del Absorb BVS.
- Evaluar la vasorreactividad coronaria dependiente del endotelio en arterias coronarias previamente tratadas con Absorb BVS.
- Evaluar la vasorreactividad coronaria independiente del endotelio en arterias coronarias previamente tratadas con Absorb BVS.

V

# MATERIAL Y MÉTODOS



## V- MATERIAL Y MÉTODOS

---

### V-1- ÁMBITO DEL ESTUDIO

#### **V-1.1- DELIMITACIÓN DEL ÁMBITO DE TRABAJO:**

Este proyecto de investigación ha sido realizado con la colaboración de un equipo de profesionales sanitarios e investigadores procedentes del ámbito nacional e internacional. De esta forma, los pacientes reclutados por este equipo fueron distribuidos en dos cohortes diferentes, una con 3 años de seguimiento (Cohorte 3) y la otra cohorte con 5 años de seguimiento (Cohorte 5).

##### **V-1.1.1- COHORTE 3:**

Compuesta por pacientes consecutivos que habían sido tratados previamente con Absorb BVS y que presentaban entre 3 y 5 años de seguimiento. Los pacientes procedían de 13 centros asistenciales con reconocida actividad en el ámbito de la investigación y la cardiología intervencionista, estos son:

- Hospital Clínico Universitario de Valladolid, CIBERCV, Valladolid, España.
- Hospital Universitario Germans Trias I Pujol, CIBERCV, Badalona, España.
- Complejo Asistencial Universitario de León, León, España.
- Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrasa, España.
- Hospital Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid, España.
- Hospital San Raffaele, Milán, Italia.
- Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España.

### **V-1.1.2- COHORTE 5:**

Compuesta por pacientes consecutivos que habían sido tratados previamente con Absorb BVS y que presentaban al menos 5 años de seguimiento. Los pacientes procedían de 3 centros asistenciales, estos son:

- Hospital Clínico Universitario de Valladolid, CIBERCV, Valladolid, España.
- Complejo Asistencial Universitario de León, León, España.
- Hospital Universitario Germans Trias I Pujol, CIBERCV, Badalona, España.

## **V-2- DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **V-2.1- DISEÑO METODOLÓGICO:**

Se trata de un estudio observacional, no aleatorizado, ambispectivo y multicéntrico que fue desarrollado con el fin de evaluar el patrón de reabsorción del dispositivo Absorb BVS, así como la vasorreactividad de las arterias coronarias, en pacientes previamente tratados con este dispositivo y que presentaban al menos 3 años de seguimiento.

### **V-2.2- POBLACIÓN:**

La población está conformada por pacientes consecutivos con antecedentes de cardiopatía isquémica y enfermedad coronaria previamente tratada con Absorb BVS entre los años 2012 y 2017. Solo fueron reclutados los pacientes que firmaron el consentimiento informado y tenían al menos 3 años de seguimiento. Tras el reclutamiento, los pacientes fueron distribuidos en dos cohortes según los años que habían transcurridos desde el implante del dispositivo (Cohorte 3 y Cohorte 5).

### **V-2.3- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes consecutivos previamente tratados con dispositivos Absorb BVS que presenten al menos 3 años de seguimiento.

### **V-2.4- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Edad menor a 18 años.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.
- Esperanza de vida < 1 año.
- Insuficiencia renal, embarazo, lactancia y cualquier otra situación clínica en la que, a criterios del facultativo, sea inadecuado realizar una coronariografía.
- Imposibilidad técnica para realizar una OCT.
- Pacientes con antecedentes de ICP sobre la arteria previamente tratada con Absorb BVS. Estos solo fueron excluidos del estudio de reactividad coronaria.

## **V-3- PROTOCOLO DE ACTUACIÓN**

### **V-3.1- ASPECTOS ÉTICOS:**

Los pacientes incluidos decidieron participar de forma voluntaria y sin coacción, firmando un consentimiento informado específico para cada una de las cohortes. Además de este consentimiento, tanto la Cohorte 3 como la Cohorte 5 contaban con un protocolo de actuación y un resumen metodológico que fue valorado y aprobado por el comité de ética de hospital Germans Trias I Pujol (**Anexo 2**) y del hospital Clínico Universitario de Valladolid (**Anexo 3**) respectivamente.

### **V-3.2- RECOGIDA DE DATOS:**

Cada uno de los centros que han formado parte de este proyecto de investigación registraron, de forma independiente, todos los pacientes tratados con Absorb BVS entre los años 2012 y 2017. Los datos obtenidos fueron reunidos en dos bases de datos diferentes, una para la Cohorte 3 y otra para la Cohorte 5. Las variables incluidas en estas bases de datos son análogas entre sí y las definiciones empleadas fueron ajustadas de acuerdo con las directrices de las guías de actuación clínica de la sociedad europea de cardiología. De esta forma, las variables recogidas en las base de datos fueron agrupadas de la siguiente manera:

- Características sociodemográficas.
- Factores de riesgo cardiovascular.
- Comorbilidad.
- Historia cardiológica previa.
- Indicación y características del cateterismo índice.
- Eventos clínicos presentados desde el implante del Absorb BVS hasta el cateterismo de control actual.
- Características del cateterismo control actual.

Finalmente, los archivos de imagen obtenidos por medio de la angiografía coronaria y la OCT fueron exportados desde los equipos informáticos en formato DICOM y posteriormente fueron grabados en un dispositivo de almacenamiento externo tipo disco versátil universal (DVD). Esto se llevó a cabo tanto con el cateterismo cardíaco índice como con el cateterismo cardíaco de control. Finalmente, los DVDs fueron enviados a un CoreLab de imagen acreditado para su análisis.

### **V-3.3- CATETERISMO CARDIACO:**

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos un cateterismo cardíaco de control en el mismo centro hospitalario donde fue implantado el Absorb BVS. El procedimiento fue llevado a cabo con anestesia local y se recomendó, siempre que fuera posible, emplear un acceso arterial radial. De la misma forma, se recomendó utilizar catéteres 6F y realizar las proyecciones angiográficas estándar, estas son **(Figura 7)**:

- Coronaria derecha: Oblicua anterior izquierda (OAI) 45 °, Craneal 30°, Oblicua anterior derecha (OAD) 30°.
- Coronaria izquierda: OAD - Caudal 25° - 25°, OAD - Craneal 30° - 30°, Craneal 45°, OAI - Craneal 25°, OAI - Caudal 45° - 25°, Lateral izquierda 90°.

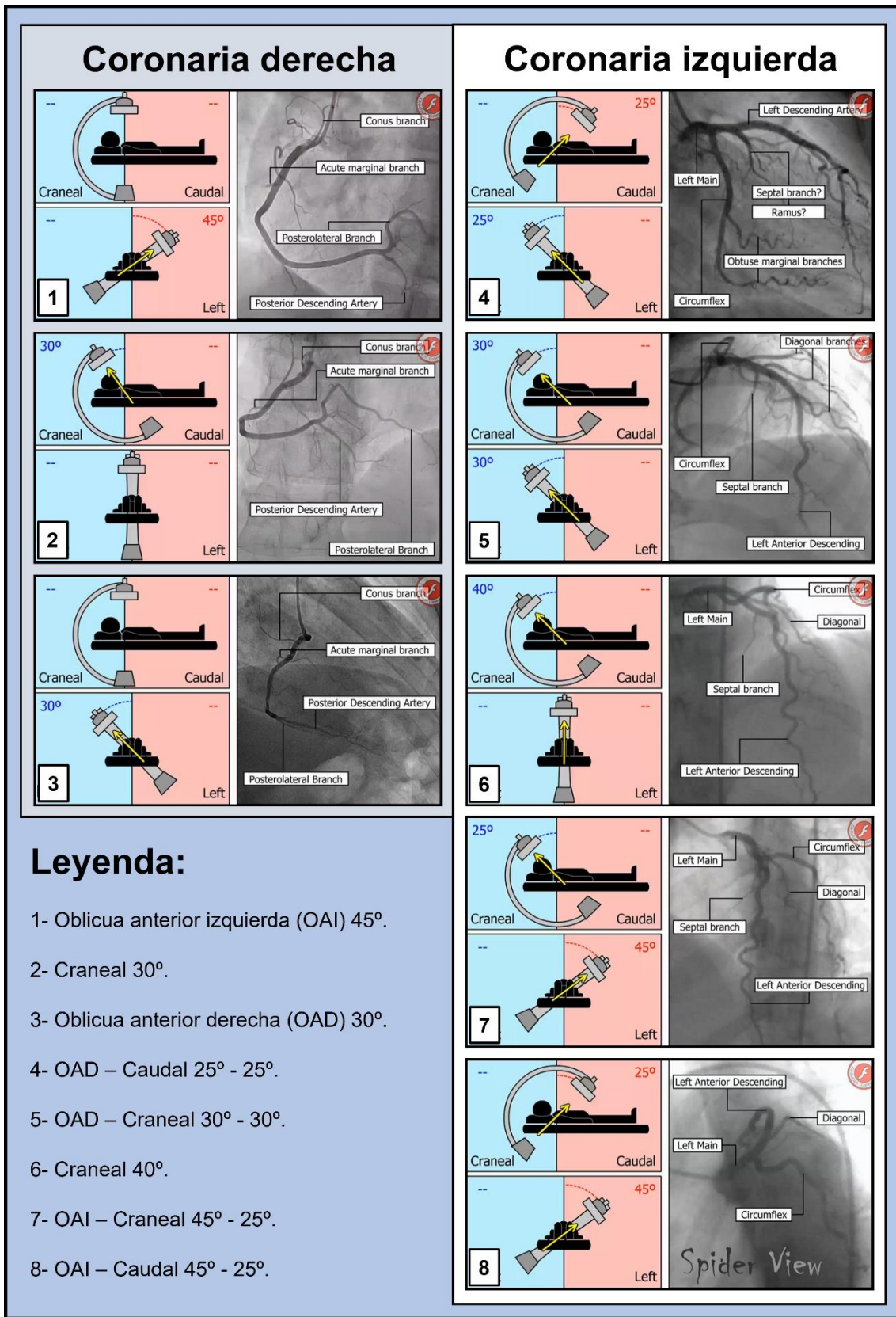
Tras realizar las proyecciones estándar, se realizó una OCT sobre la arteria previamente tratada con Absorb BVS. Finalmente se realizó el test de vasorreactividad coronaria según los protocolos de actuación específicos de cada cohorte **(Anexo 2, Anexo 3)**.

### **V-3.4- ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA ANGIOGRAFÍA:**

El análisis cuantitativo de las imágenes angiográficas fue realizado por medio del programa validado Medis QCA. Así, se definieron 4 segmentos de interés, estos fueron:

- Segmento BVS: Localizado entre las marcas radiopacas de los Absorb BVS.
- Segmento proximal: Ubicado en los 5 mm proximales al segmento BVS.
- Segmento distal: Ubicado en los 5 mm distales al segmento BVS.
- Segmento remoto: Corresponde a un segmento localizado a más de 30 mm del segmento BVS, o a un segmento ubicado en otra arteria coronaria.

Finalmente, el análisis fue llevado a cabo por el CoreLab de imagen del centro coordinador de investigaciones clínicas de la Cleveland Clinic (OHIO, Estados Unidos).



**Figura 7:** Proyecciones estándar en una coronariografía. Modificado de <https://twitter.com/CardioflashC>.



### **V-3.5- ADQUISICIÓN DE IMAGENES INTRACORONARIAS:**

El estudio de imagen intracoronaria fue realizado por medio de la OCT. Los dispositivos empleados fueron los catéteres de imagen Dragonfly (Abbott, Ilumien Optis System, Minneapolis, Estados Unidos) y FastView (Terumo Corporation, Tokio, Japón). Las imágenes fueron adquiridas a una velocidad de 18 mm/seg, mientras se inyectaba un flujo de contraste de 5 ml/seg, durante 3 segundos. De igual forma, el resto de los aspectos técnicos relacionados con el proceso de adquisición de la OCT fueron llevados a cabo de acuerdo con las recomendaciones del grupo de trabajo internacional para la estandarización y validación de la OCT (IWG-IVOCT, del inglés “International Working Group for Intravascular OCT Standardization and Validation”) <sup>(163)</sup>.

### **V-3.6- ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES OBTENIDAS EN LA OCT:**

Las imágenes obtenidas por medio de la OCT fueron analizadas utilizando el software específico de Abbott o Terumo. El análisis de cada cohorte fue distinto debido al carácter bioabsorbible del dispositivo, pues las medidas habituales usadas para la valoración de plataformas coronarias por OCT resultan inútiles tras la reabsorción del dispositivo.

El análisis de la Cohorte 3 se realizó, de forma exclusiva, en el centro coordinador de investigaciones clínicas de la Cleveland Clinic (OHIO, Estados Unidos), mientras que el análisis de la Cohorte 5 se realizó en dos CoreLabs distintos. De esta forma, la unidad de imagen del ICICORELAB (Valladolid, España) se encargó de analizar los cambios estructurales de las arterias coronarias previamente tratadas con Absorb BVS, mientras que el centro coordinador de investigaciones clínicas de la Cleveland Clinic (OHIO, Estados Unidos) se encargó de realizar el análisis funcional.

### V-3.6.1- ANÁLISIS OCT - COHORTE 3:

La OCT se analizó por medio de cortes axiales del vaso. La distancia entre cada cohorte fue de 0,4 mm en la zona tratada con Absorb BVS y de 1 mm en los márgenes proximal y distal del segmento revascularizado. La longitud de los márgenes proximal y distal fue de 5 mm en cada caso. La identificación de los segmentos coronarios tratados se basó en la presencia de struts, o su impronta, dentro de los cortes estudiados. De esta forma, se realizó un análisis estructural de los dispositivos usando medidas cualitativas y cuantitativas, estas son:

#### V-3.6.1.1- Medidas cualitativas:

- Presencia de struts: Si existen o no struts visibles en los cortes examinados.
- Desmantelamiento de los struts: Si existen dos o más struts superpuestos en el mismo sector angular del perímetro luminal, con o sin malposición. Además, si existe algún strut aislado en medio de la luz del vaso, sin continuidad con el resto de struts visibles en el corte correspondiente.
- Grosor neointimal: Se consideró que el strut estaba recubierto por tejido neointimal cuando dicho tejido presentaba un grosor de al menos 150  $\mu\text{m}$  desde la cara abluminal del strut hasta la luz del vaso.

#### V-3.6.1.2- Medidas cuantitativas:

- Área luminal: Definida como el área delimitada por el borde luminal del vaso. Esta fue medida automáticamente por el software, llevándose a cabo correcciones manuales cuando fuera necesario y según el criterio del operador.
- Área del Absorb BVS: Definida como el área delimitada por el borde abluminal de los struts. Esta fue medida automáticamente por el software, llevándose a cabo correcciones manuales cuando fuera necesario y a criterio del operador.
- Área neointimal: Es la diferencia entre el área luminal y el área del dispositivo.

### V-3.6.2- ANÁLISIS OCT - COHORTE 5:

La OCT se analizó por medio de cortes axiales del vaso. La distancia entre cada cohorte fue de 0,4 mm en la zona tratada con Absorb BVS y de 1 mm en los márgenes proximal y distal del segmento revascularizado. La longitud de los márgenes proximal y distal fue de 5 mm en cada caso. En caso de una reabsorción completa del dispositivo, la identificación de los segmentos coronarios previamente tratados se llevó a cabo por medio las marcas radiopacas ubicadas en cada extremo del dispositivo. De esta forma, los segmentos coronarios previamente tratados con Absorb BVS fueron localizados de la siguiente manera:

- Dos marcas radiopacas identificadas: El segmento coronario ubicado entre ambas marcas fue considerado el segmento revascularizado.
- Una marca radiopaca identificada: Cuando solo se identificó una marca radiopaca, la longitud conocida del Absorb BVS se empleó como referencia para localizar el extremo faltante del dispositivo reabsorbido.
- Ninguna marca radiopaca identificada: Se identificó el segmento tratado usando como referencia las ramas laterales y otros reparos anatómicos previamente identificados en imágenes antiguas de coronariografía u OCT.

De esta forma, la OCT fue empleada con el fin de realizar un análisis estructural y funcional del vaso. El análisis estructural comparó las imágenes obtenidas con OCT inmediatamente después del implante del Absorb BVS con respecto a las imágenes obtenidas tras 5 años de seguimiento, usando para ello una serie variables que han sido definidas en el apartado correspondiente. El análisis funcional se realizó comparando las imágenes obtenidas con OCT a los 5 años de seguimiento consigo mismas, pues a cada paciente se le realizó, siempre que fue posible, una OCT en condiciones basales, una segunda OCT tras el test de ACh intracoronaria y una tercera OCT tras la administración de un bolo de NTG intracoronaria.

### V-3.6.2.1- Variables usadas en el análisis estructural:

- Presencia de struts: Si existen o no struts visibles en los cortes examinados.
- Área luminal: Definida como el área delimitada por el borde luminal del vaso. Esta fue medida automáticamente por el software, llevándose a cabo correcciones manuales cuando fuera necesario y según el criterio del operador.
- Índice de asimetría (IA): Se calculó con la ecuación  $1 - \text{DLMn} / \text{diámetro luminal máximo (DLMx)}$ . De esta manera, DLMn fue definido como el diámetro más corto de todos los segmentos estudiados durante la retirada del catéter del OCT, mientras que DLMx representó el máximo diámetro encontrado, aunque no fuera en el mismo corte axial. La asimetría fue asumida cuando el IA fue  $>0,3$  <sup>(152)</sup>.
- Índice de excentricidad (IE): Se calculó por medio de la ecuación  $\text{DLMn} / \text{DLMx}$ . Estos diámetros fueron obtenidos del mismo corte axial y se asumió la excentricidad cuando IE fue  $<0,7$  <sup>(152)</sup>.
- Área residual de estenosis (ARE): Se calculó con la ecuación  $1 - \text{área luminal mínima (ALMn)} / \text{área luminal de referencia (ALR)} \times 100$ . De esta manera, ALR fue definido como la media del área luminal de los segmentos proximal y distal al segmento tratado con Absorb BVS .
- Grosor neointimal: En ausencia de struts, se consideró neointima al tejido que recubría las marcas radiopacas de los Absorb BVS. Así, la medición del grosor neointimal se realizó desde el borde abluminal de la marca radiopaca hasta el borde luminal del vaso.
- Mínimo espesor de placa: Definido como el grosor que presentaban las placas de fibroateroma o los nódulos de calcio en su segmento más delgado.

### V-3.6.2.2- Variables usadas en el análisis funcional:

- Diámetros y Áreas: Se midió el diámetro luminal medio (DLMd) en cada corte, así como el DLMm y el DLMx. De la misma forma se midió el ALMd.

### **V-3.7- TEST DE VASORREACTIVIDAD CORONARIA:**

El estudio de vasorreactividad coronaria fue realizado en todos los pacientes incluidos en el estudio, siempre y cuando no hubiese hipotensión arterial u otras situaciones clínicas que, a criterio del operador, hubiesen podido contraindicar la administración de fármacos vasodilatadores. Además, tampoco fue realizado el test de vasorreactividad coronaria dependiente de endotelio en aquellos pacientes que habían sufrido una reintervención coronaria sobre el segmento tratado previamente con Absorb BVS. Finalmente, los pacientes que consumían nitratos y otros vasodilatadores de forma habitual debían suspender esta medicación 24 horas antes del procedimiento.

#### **V-3.7.1- VASORREACTIVIDAD CORONARIA DEPENDIENTE DEL ENDOTELIO:**

El test de vasorreactividad coronaria dependiente del endotelio fue realizado con bolos de ACh intracoronaria. La frecuencia de administración de los bolos y la dosis del fármaco se ajustó según la arteria coronaria examinada.

La coronaria izquierda fue evaluada con 3 bolos de ACh, el primer bolo fue de 2 µg, el segundo de 20 µg y tercero de 100 µg. Cada bolo fue administrado en un intervalo de tiempo de 3 minutos. Tras la administración de cada bolo de ACh, y antes de la administración del siguiente, se debía evaluar la presencia de signos o síntomas de reactividad coronaria, estos son:

- Vasodilatación arterial.
- Vasoespasmo.
- Elevación del ST en el ECG.
- Dolor torácico.
- Alteraciones del flujo coronario.
- Alteraciones de la conducción cardíaca.

En el caso de la coronaria derecha, solo se administró una dosis única de 80 µg de ACh intracoronaria. El control angiográfico se realizó después de cada bolo de ACh, independientemente de la arteria o la cohorte evaluada. Sin embargo, solo se realizó OCT de control en los pacientes de la Cohorte 5 tras concluir el test de ACh (**Anexo 2** y **Anexo 3**). De esta manera, se consideró que el test de ACh había concluido cuando aparecían signos o síntomas de reactividad coronaria, independientemente de la dosis administrada. En caso contrario, el test se daba por concluido en la coronaria izquierda después de administrar la dosis máxima de 100 µg de ACh, y en la coronaria derecha después de administrar la dosis única de 80 µg.

#### **V-3.7.2- VASORREACTIVIDAD CORONARIA INDEPENDIENTE DEL ENDOTELIO:**

El estudio de la vasorreactividad coronaria endotelio independiente fue realizado con un bolo de NTG intracoronaria. La dosis empleada durante la prueba fue 200 µg, independientemente de la arteria coronaria o de la cohorte examinada. Tras la administración del bolo, se realizó una angiografía coronaria de control en todos los casos; sin embargo, la OCT solo fue realizada en los pacientes de la Cohorte 5.

#### **V-3.7.3- PREPARACIÓN DE FÁRMACOS VASORREACTIVOS:**

Los bolos de ACh intracoronaria fueron preparados después de diluir múltiples veces una solución común. Esta solución básica común se obtuvo tras diluir una ampolla intravenosa (IV) de ACh (10 mg/ml) en 499 ml de suero salino (20 µg/ml). Por su parte, la solución básica de NTG se obtuvo mezclando 5 ampollas IV de NTG (1mg/ml) dentro de 45 ml de suero salino (100 µg/ml). Una descripción más detallada sobre el método usado para preparar las diluciones de ACh y NTG está disponible en los protocolos de actuación (**Anexo 2** y **Anexo 3**).

## V-4- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### **V-4.1- MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los datos se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes cuando se trataba de variables categóricas, mientras que las variables continuas se presentaron como medias  $\pm$  desviación estándar (DE), o medianas e intervalo intercuartílico 25% - 75% (IQ), según la distribución de los datos. Las pruebas estadísticas empleadas fueron la t de Student para datos apareados en caso de variables continuas y  $\chi^2$  en caso de variables categóricas, quedando reservado el test de Mann-Whitney o el test exacto de Fisher en caso de datos no paramétricos. Finalmente, la normalidad de la distribución fue evaluada con el test de Shapiro-Wilk.

Los datos obtenidos en ambas cohortes fueron sometidos a un análisis multivariable con un modelo de regresión mixto destinado a evaluar los cambios ocurridos en los diámetros y áreas lumbales tras la administración de ACh y NTG. El modelo incluyó edad, sexo y centro hospitalario como covariables, mientras que la identificación del paciente y el coeficiente de intervención farmacológica fueron usados como variables aleatorias. Para este último se utilizó la covarianza no estructurada. Todos los contrastes se ajustaron para comparaciones múltiples utilizando el procedimiento de Sidak.

La significación estadística se consideró con  $p < 0,05$ . Todos los datos procedentes de la Cohorte 3 fueron analizados por una centro independiente (Med-Stats Consulting, Reading, Pennsylvania) usando el software estadístico Stata 15.1 (Stata Statistical Software, College Station, Texas). Todos los datos procedentes de la Cohorte 5 fueron analizados por la unidad de investigación del ICICOR (Valladolid, España) usando el software estadístico IBM SPSS Statistics, versión 25.0 y el software R, versión 3.6.1 (R Project for Statistical Computing).

# VI

## RESULTADOS





### VI-1- COHORTE 3

#### **VI-1.1- CARACTERÍSTICAS BASALES:**

Un total de 92 pacientes fueron incluidos en la Cohorte 3. Estos pacientes poseían 102 segmentos arteriales que habían sido previamente tratados con 127 Absorb BVS, manteniendo una relación dispositivo/arteria de 1,3. La edad media de los pacientes incluidos fue de  $56 \pm 10$  años y 22,8% de los pacientes fueron mujeres. La mayoría de los Absorb BVS fueron implantados en la arteria descendente anterior (56,8 %), siendo el síndrome coronario agudo (SCA) la indicación clínica principal (76,1%). Por su parte, las lesiones coronarias más frecuentes fueron las lesiones tipo B1 – B2 (78,6%) según la clasificación de la American Heart Association / American College Cardiology (AHA/ACC) <sup>(164)</sup>. Así, la **Tabla 4** muestra las características clínicas de los pacientes y los aspectos técnicos relacionados con el implante de los dispositivos.

<b>Características basales – Cohorte 3</b>	
<b>Características clínicas</b>	<b>N=92</b>
Edad (años), media $\pm$ DE	56 $\pm$ 10
Varones, n (%)	71 (77,2)
Hipertensión Arterial, n (%)	44 (47,8)
Diabetes mellitus, n (%)	14 (15,2)
Fumador activo, n (%)	65 (70,7)
Insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min), n (%)	3 (3,3)
Dislipemia, n (%)	57 (62)

Analítica (mg/dL), mean $\pm$ DE	
Colesterol total	173 $\pm$ 39
Colesterol LDL	106 $\pm$ 3
Infarto de miocardio previo, n (%)	11 (12)
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%), media $\pm$ DE	58 $\pm$ 9
Indicación de cateterismo cardíaco e implante de Absorb BVS, n (%):	
SCACEST	32 (34,8)
SCASEST	38 (41,3)
Angina estable	22 (23,9)
Tratamiento médico al alta, n (%)	
Doble antiagregación (Aspirina + Inhibidor de P2Y12)	92 (100,0)
Estatinas	79 (85,9)
<b>Arterias coronarias tratadas</b>	<b>N=102</b>
Descendente anterior y sus ramas diagonales, n (%)	58 (56,8)
Circunfleja y sus ramas marginales, n (%)	22 (21,6)
Coronaria derecha y sus ramas distales, n (%)	22 (21,6)
<b>Tipo de lesión coronaria según AHA/ACC, n (%)</b>	<b>N=112</b>
Lesión tipo A, n (%)	7 (6,2)
Lesión tipo B1, n (%)	47 (42)
Lesión tipo B2, n (%)	41 (36,6)
Lesión tipo C1, n (%)	17 (15,2)
<b>Absorb BVS implantados</b>	<b>N=127</b>
Relación Absorb BVS / Arterias coronarias, n (q)	127/102 (1,3)
Calibre del Absorb BVS (mm), media $\pm$ DE	2,8 $\pm$ 0,4
Longitud del Absorb BVS (mm), media $\pm$ DE	25 $\pm$ 16
Máxima presión de postdilatación, media $\pm$ DE	18 $\pm$ 5

**Tabla 4:** Características basales (Cohorte 3). AHA/ACC= American Heart Association / American College of Cardiology, DE= Desviación estándar, LDL: Low density lipoprotein, N= Número, SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación del ST, SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. TFG= Tasa de filtrado glomerular.

## **VI-1.2- SEGUIMIENTO CLÍNICO Y CATETERISMO CARDÍACO CONTROL:**

La mediana del tiempo transcurrido desde el implante de los Absorb BVS hasta el cateterismo cardiaco de control fue de 3,2 años [IQ 3,1 – 3,6]. Se detectaron 3 casos de trombosis del dispositivo y 5 casos de reestenosis durante el seguimiento. De esta manera, las lesiones coronarias que fueron revascularizadas quedaron fuera del estudio de vasorreactividad coronaria. Finalmente, la **Tabla 5** muestra los eventos MACE ocurridos durante el seguimiento, así como los hallazgos clínicos y técnicos descritos durante el cateterismo cardiaco de control.

## **VI-1.3- ANÁLISIS ESTRUCTURAL CON OCT:**

Un total de 99 arterias coronarias fueron estudiadas con OCT (97,1%). Los struts de los Absorb BVS resultaron visibles en 79 arterias (79,8%), pero esto solo ocurrió en 5,9% de los pacientes con más de 4 años de seguimiento.

Se revisaron 7263 cortes axiales y se descartaron 822 (11,3%) por ser técnicamente inadecuados para el análisis. Así, un total de 38790 struts fueron analizados en los 6441 cortes restantes, encontrando una tasa de struts no recubiertos y mal apuestos inferior al 0,5% en ambos casos. Sin embargo, se observó una tasa elevada (29%) de struts desmantelados protruyendo parcialmente dentro de la luz del vaso.

Finalmente, una análisis cualitativo mostró un patrón fibroso de reparación neointimal en el 86% de la arterias estudiadas, ocupando el 23% del área de los Absorb BVS. Un resumen detallado del análisis estructural con OCT está disponible en la **Tabla 6**.

La **figura 8** muestra diferentes cortes de OCT obtenidos en arterias coronarias tratadas con Absorb BVS a los 3 años de seguimiento.

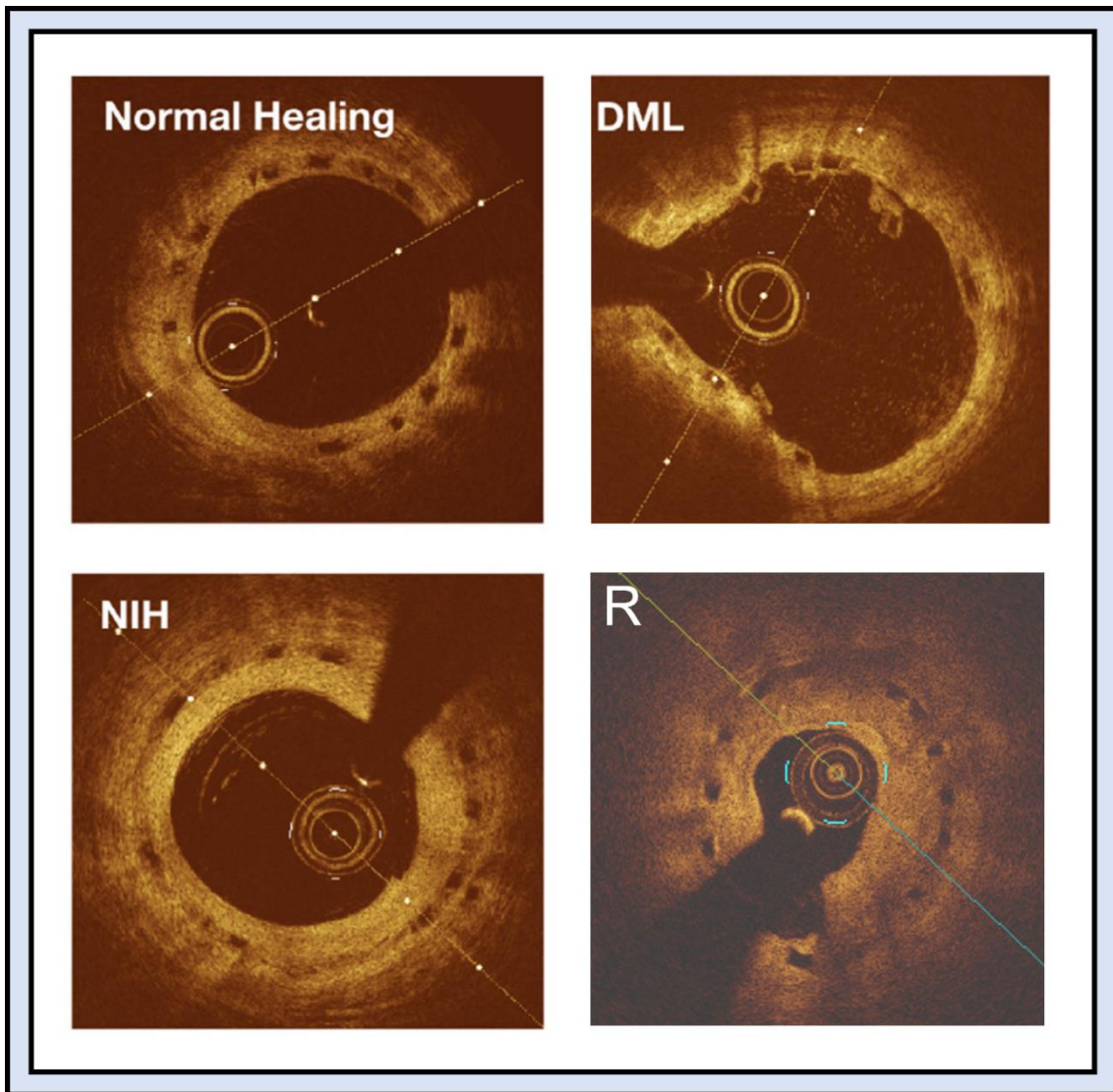
<b>Seguimiento clínico y cateterismo de control - Cohorte 3</b>	
<b>Hallazgos</b>	<b>N=92</b>
Tiempo de seguimiento (meses), mediana [IQ]	38,4 [37,2 - 43,2]
MACE, n (%)	
Síndrome Coronario Agudo	7 (7,6)
Nueva revascularización coronaria	16 (17,4)
Revascularización coronaria en arteria tratada con Absorb BVS	5 (5,4)
Trombosis de Absorb BVS	3 (3,3)
Reestenosis de Absorb BVS	5 (5,4)
Cateterismo cardíaco de control, n (%):	
Angiografía coronaria	92 (100)
Nueva lesión coronaria (estenosis >50%)	6 (6,5)
Revascularización coronaria ad hoc	6 (6,5)
Revascularización ad hoc en arteria tratada con Absorb BVS	5 (5,4)
Test de acetilcolina intracoronaria	86 (93,5)
Test de nitroglicerina intracoronaria	86 (93,5)
Estudio de imagen intracoronaria con OCT	99/102 (97,1%)
Efecto del test de acetilcolina, n (%)	
Vasodilatación coronaria	6/86 (7,0)
Espasmo coronario	19/86 (22,1)
Dolor torácico	19/86 (22,1)
Cambios en el ST	14/86 (16,3)
Flujo coronario lento	1/86 (1,2)
Efectos del test de nitroglicerina, n (%)	
Vasodilatación coronaria	20/86 (23,3)
Arterias con struts visibles en la OCT, n (%)	79/99 (79,8)

**Tabla 5:** Seguimiento clínico y hallazgos en el cateterismo cardíaco de control (Cohorte 3). DE= Desviación estándar, IQ= Intervalo intercuartílico 25% – 75%, N= Números, MACE= Major adverse cardiovascular events, OCT: Optical coherence tomography, TAS= Tensión arterial sistólica.

<b>Análisis estructural con OCT - Cohorte 3</b>	
<b>Arterias estudiadas con OCT</b>	<b>N=99</b>
Arterias con struts visibles, n (%)	79 (79,8)
Patrón neointimal, n (%)	
Arterias con patrón normal	6 (6,1)
Arterias con patrón fibroso	86 (86,8)
Arterias con patrón lipídico	6 (6,1)
Arterias con patrón calcificado	1 (1)
<b>Arterias con struts visibles</b>	<b>N=79</b>
Arterias con struts no recubiertos, n (%)	12 (15,2)
Arterias con >5% struts no recubiertos, n (%)	2 (2,5)
Arterias con struts mal apuestos (%)	7 (8,9)
Arterias con >5% struts mal apuestos, n (%)	1 (1,3)
Arterias con depósito de baja intensidad peri-strut, n (%)	39 (49,5)
Struts desmantelados, n (%)	23 (29,1)
<b>Características de la lesión</b>	<b>N=112</b>
Longitud del Absorb BVS (mm), mediana [IQ]	20 [17 - 30]
Volumen luminal (mm <sup>3</sup> ), mediana [IQ]	121 [79 - 189]
Volumen del Absorb BVS (mm <sup>3</sup> ), mediana [IQ]	141 [105 - 240]
Volumen neointimal (mm <sup>3</sup> ), mediana [IQ]	38 [23 - 57]
Porcentaje de obstrucción intimal (%)	23 [18 - 28]
Área luminal mínima (mm <sup>2</sup> ), mediana [IQ]	3,6 [2,5 - 4,8]
Área luminal media (mm <sup>2</sup> ), mediana [IQ]	5,6 [4,3 - 6,6]
Área mínima del Absorb BVS (mm <sup>2</sup> ), mediana [IQ]	5,5 [4,1 - 6,4]
Área media del Absorb BVS (mm <sup>2</sup> ), mediana [IQ]	6,9 [5,7 - 8,1]
Área neointimal media (mm <sup>2</sup> ), mediana [IQ]	1,5 [1,2 - 2,1]
Porcentaje de estenosis luminal (%)	21 [16 - 28]
Grosor neointimal por lesión (µm)	181 [148 - 238]

**Tabla 6:** Análisis estructural con OCT (Cohorte 3). IQ= Intervalo intercuartílico 25% – 75%, N= Números,

OCT: Optical coherence tomography.



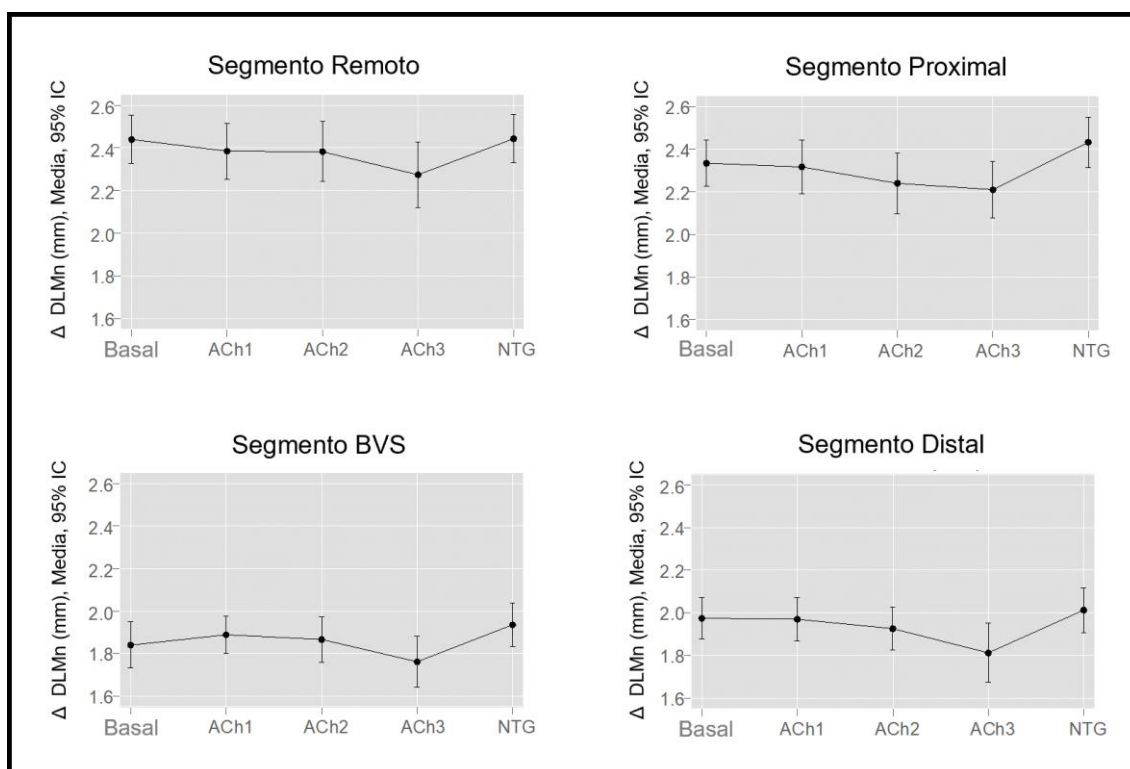
**Figura 8:** Análisis estructural con OCT de segmentos coronarios tratados con Absorb BVS a los 3 años de seguimiento (Cohorte 3). Las cuatro imágenes muestran struts en fase de reabsorción. La imagen superior izquierda muestra un patrón de endotelización adecuado. La imagen superior derecha muestra struts desmantelados protruyendo en la luz del vaso. La imagen inferior izquierda muestra hiperplasia neointimal con aspecto fibroso. La imagen inferior derecha muestra un patrón heterogéneo de reestenosis.

DML= Dismantling struts (Inglés), NIH= Neointimal hyperplasia (Inglés), OCT= Optical coherence tomography (Inglés), R= Reestenosis del dispositivo. Modificado de Altisent, O A <sup>(162)</sup>.

#### **VI-1.4- ESTUDIO DE VASORREACTIVIDAD CORONARIA:**

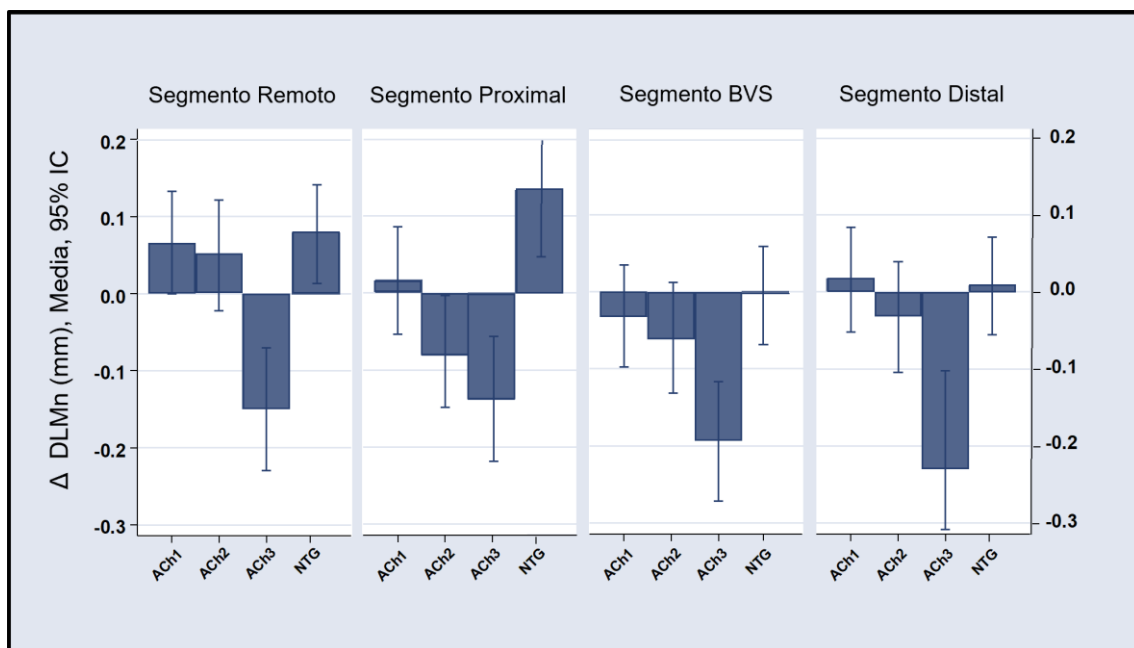
El estudio de la vasorreactividad coronaria se llevó a cabo en 86 pacientes y los hallazgos clínicos identificados por el operador están disponibles en la **Tabla 5**.

Por su parte, la **Figura 9** muestra datos no ajustados obtenidos tras medir el DLMn por QCA en cada uno de los segmentos coronarios estudiados. Estos segmentos fueron el segmento remoto, el segmento proximal, el segmento BVS y el segmento distal, y sus características fueron previamente definidas en el apartado correspondiente de la sección Material y Métodos.



**Figura 9:** Análisis angiográfico con QCA de diámetro luminal mínimo en diferentes segmentos coronarios tras aplicar test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 3).  $\Delta$  (mm) Representa la diferencia en DLMn. BVS: Bioresorbable Vascular Scaffold, DLMn= Diámetro luminal mínimo, ACh1= Dosis mínima de acetilcolina, ACh2= Dosis media de acetilcolina, ACh3= Dosis máxima de acetilcolina, IC= Intervalo de confianza, NTG= Nitroglicerina. Modificado de Altisent, O A <sup>(162)</sup>.

La **Figura 10** muestra los resultados obtenidos tras realizar un análisis multivariable con un modelo de regresión mixto de los DLMn medidos por QCA en cada uno de los segmentos coronarios estudiados. Así, todos los segmentos coronarios, salvo el segmento BVS, presentaron una tendencia a la vasodilatación coronaria con dosis bajas de ACh. Sin embargo, la administración de dosis altas de ACh fue asociada, de forma estadísticamente significativa, con vasoconstricción de todos los segmentos coronarios. Finalmente, la administración de NTG intracoronaria se asoció con vasodilatación coronaria, pero la significación estadística solo pudo ser alcanzada en el segmento remoto y el segmento proximal. Para más información, consultar el apartado correspondiente de la sección Material y Métodos.



**Figura 10:** Análisis de regresión multivariable mixto del diámetro luminal mínimo calculado con QCA en diferentes segmentos coronarios tras aplicar test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 3).  $\Delta$  (mm) Representa la diferencia en DLMn. BVS: Bioresorbable Vascular Scaffold, DLMn= Diámetro luminal mínimo, ACh1= Dosis mínima de acetilcolina, ACh2= Dosis media de acetilcolina, ACh3= Dosis máxima de acetilcolina, NTG= Nitroglicerina. Modificado de Altisent, O A <sup>(162)</sup>.



## VI-2- COHORTE 5

### **VI-2.1- CARACTERÍSTICAS BASALES:**

Un total de 31 segmentos arteriales fueron tratados previamente con 44 Absorb BVS, manteniendo una relación dispositivo/arteria de 1,4. La edad media de los pacientes incluidos fue de  $58,6 \pm 9,1$  años y 12,9% de los pacientes fueron mujeres. La mayoría de los Absorb BVS fueron implantados en la arteria descendente anterior (45,2 %), siendo el SCA la indicación clínica principal (81%). Por su parte, las lesiones coronarias más frecuentes fueron las lesiones tipo B1 - B2 (42%) según la clasificación de la AHA/ACC. Tanto las características clínicas de los pacientes como los aspectos técnicos relacionados con el implante de los dispositivos se muestran en la **Tabla 7**.

<b>Características basales - Cohorte 5</b>	
<b>Características clínicas</b>	<b>N=31</b>
Edad (años), media $\pm$ DE	58,6 $\pm$ 9,1
Varones, n (%)	27 (87,1)
Hipertensión Arterial, n (%)	16 (51,6)
Diabetes mellitus, n (%)	6 (19,4)
Dislipemia, n (%)	20 (64,5)
Analítica, mean $\pm$ DE	
Hemoglobina (g/dL)	14,6 $\pm$ 1,1
Creatinina sérica (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,3
Colesterol total (mg/dL)	193,2 $\pm$ 50,8
Colesterol LDL (mg/dL)	121,7 $\pm$ 47,4
Fumador activo, n (%)	13 (41,9)

Cardiopatía isquémica previa, n (%)	8 (25,8)
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%), media ± DE	58,5 ± 6,8
Indicación de cateterismo cardíaco e implante de Absorb BVS, n (%):	
SCACEST	6 (19,4)
SCASEST	16 (51,6)
Angina estable	6 (19,4)
Vaso diana, n (%):	
Descendente anterior y sus ramas diagonales	14 (45,2)
Circunfleja y sus ramas marginales	8 (25,8)
Coronaria derecha y sus ramas distales	8 (25,8)
Ramo intermedio	1 (3,2)
Tipo de lesión coronaria según AHA/ACC, n (%)	
A	8 (25,8)
B1	7 (22,6)
B2	6 (19,4)
C1	10 (32,2)
Tratamiento médico al alta, n (%)	
Doble antiagregación (Aspirina + Inhibidor de P2Y12)	31 (100,0)
Clopidogrel	26 (83,9)
>12 meses de doble antiagregación	30 (96,8)
Estatinas	31 (100)
<b>Absorb BVS implantados</b>	<b>N=44</b>
Relación Absorb BVS / Arterias coronarias, n (q)	44/31 (1,4)
Calibre del Absorb BVS (mm), media ± DE	3.0 ± 0,4
Longitud del Absorb BVS (mm), media ± DE	21.8 ± 5,7
Predilatación, n (%)	39 (88,6)
Postdilatación, n (%)	24 (54,6)

**Tabla 7: Características basales (Cohorte 5).** AHA/ACC= American Heart Association / American College of Cardiology, DE= Desviación estándar, LDL: Low density lipoprotein, N= Número, SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación del ST, SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

## **VI-2.2- SEGUIMIENTO CLÍNICO Y CATETERISMO CARDÍACO CONTROL:**

El tiempo medio transcurrido desde el implante de los Absorb BVS hasta el cateterismo cardiaco de control fue de  $60,5 \pm 4,6$  meses. Un total de 5 pacientes fueron sometidos de nuevo a una revascularización coronaria durante los 5 años de seguimiento, 3 de las cuales fueron realizadas sobre la arteria previamente tratada con Absorb BVS.

Un paciente presentó una trombosis muy tardía del dispositivo. La trombosis ocurrió en el segmento proximal de una coronaria derecha previamente revascularizada con tres Absorb BVS solapados (3,5 x 18 mm / 3 x 28 mm / 2,5 x 28 mm) y se manifestó clínicamente como un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) inferior. Tras el diagnóstico, se realizó una revascularización percutánea y se implantó un BMS, sin presentarse nuevos eventos clínicos durante el seguimiento.

Otro paciente presentó una reestenosis de un Absorb BVS (2,5 x 18 mm) a los 6 meses de seguimiento. El dispositivo estaba implantado sobre una coronaria derecha, la manifestación clínica fue un SCASEST y la revascularización coronaria fue llevada a cabo de forma percutánea con un DES, sin presentarse nuevos eventos clínicos durante el seguimiento. Una descripción más detallada del caso está disponible en la revista *Cardiology Journal* en formato *carta al editor* (**Anexo 1**)<sup>(160)</sup>.

Con respecto al cateterismo cardíaco de control, un paciente presentó hipotensión arterial sintomática durante el procedimiento, probablemente causada por un síndrome vasovagal. Por su parte, un total de 5 pacientes presentaron nuevas lesiones coronarias, pero solo 3 requirieron revascularización *ad hoc*. Esto incluye el implante de un DES desde el tronco coronario izquierdo a la descendente anterior, en un paciente previamente tratado con Absorb BVS en el segundo de estos vasos. Finalmente, los eventos MACE ocurridos durante el seguimiento, así como el resto de los hallazgos clínicos y técnicos detectados durante el cateterismo cardiaco de control se exponen detalladamente en la **Tabla 8**.

<b>Seguimiento clínico y cateterismo de control - Cohorte 5</b>	
<b>Hallazgos</b>	<b>N=31</b>
Tiempo de seguimiento (meses), media ± DE	60,5 ± 4,6
MACE, n (%)	
Ictus	1 (3,2)
Síndrome Coronario Agudo	4 (12,9)
Nueva revascularización coronaria	5 (16,1)
Revascularización coronaria en arteria tratada con Absorb BVS	3 (9,6)
Trombosis de Absorb BVS	1 (3,2)
Reestenosis de Absorb BVS	1 (3,2)
Cateterismo cardíaco de control, n (%):	
Angiografía coronaria	31 (100)
Hipotensión arterial severa (TAS <70 mmHg)	1 (3,2)
Nueva lesión coronaria (estenosis >50%)	5 (16,1)
Revascularización coronaria ad hoc	3 (9,6)
Revascularización ad hoc en arteria tratada con Absorb BVS	1 (3,2)
Test de acetilcolina intracoronaria	27 (87,1)
Test de nitroglicerina intracoronaria	30 (96,8)
Estudio de imagen intracoronaria con OCT	31 (100)
Efecto del test de acetilcolina, n (%)	
Espasmo coronario	14/27 (51,9)
Dolor torácico	10/27 (37)
Cambios en el ST	2/27 (7,4)
Flujo coronario lento	1/27 (3,7)
Efecto del test de nitroglicerina, n (%)	
Vasodilatación coronaria	14/30 (46,6)
Struts visibles en la OCT, n (%)	0 (0)

**Tabla 8:** Seguimiento clínico y hallazgos en el cateterismo cardíaco de control (Cohorte 5). DE= Desviación estándar, N= Números, MACE= Major adverse cardiovascular events, OCT: Optical coherence Tomography, TAS= Tensión arterial sistólica.

### **VI-2.3- ANÁLISIS ESTRUCTURAL CON OCT:**

Todos los pacientes de la cohorte 5 fueron estudiados con una OCT de control. Aunque se analizaron 2054 cortes axiales, no se pudo identificar ningún strut. En su lugar, un total de 49 marcas radiopacas (79%) fueron identificadas en los extremos de las zonas previamente tratadas con Absorb BVS. Todos los segmentos estudiados presentaban una capa de tejido neointimal con un aspecto brillante y homogéneo, que fue asociado a un patrón fibrosos de cicatrización por OCT (**Figura 11**).

La comparación entre la OCT post implante y la OCT control solo pudo llevarse a cabo en 11 vasos, pues la OCT post implante no fue realizada en todos los casos. Así, un total de 2119 struts fueron identificados en la OCT post implante, pero ninguno de estos fue localizado en la OCT de control. Sin embargo, 17 marcas radiopacas (77%) fueron detectadas en los márgenes de las zonas tratadas, lo que permitió calcular un grosor neointimal de  $342,1 \mu\text{m} \pm 137,8$  tras 5 años de seguimiento.

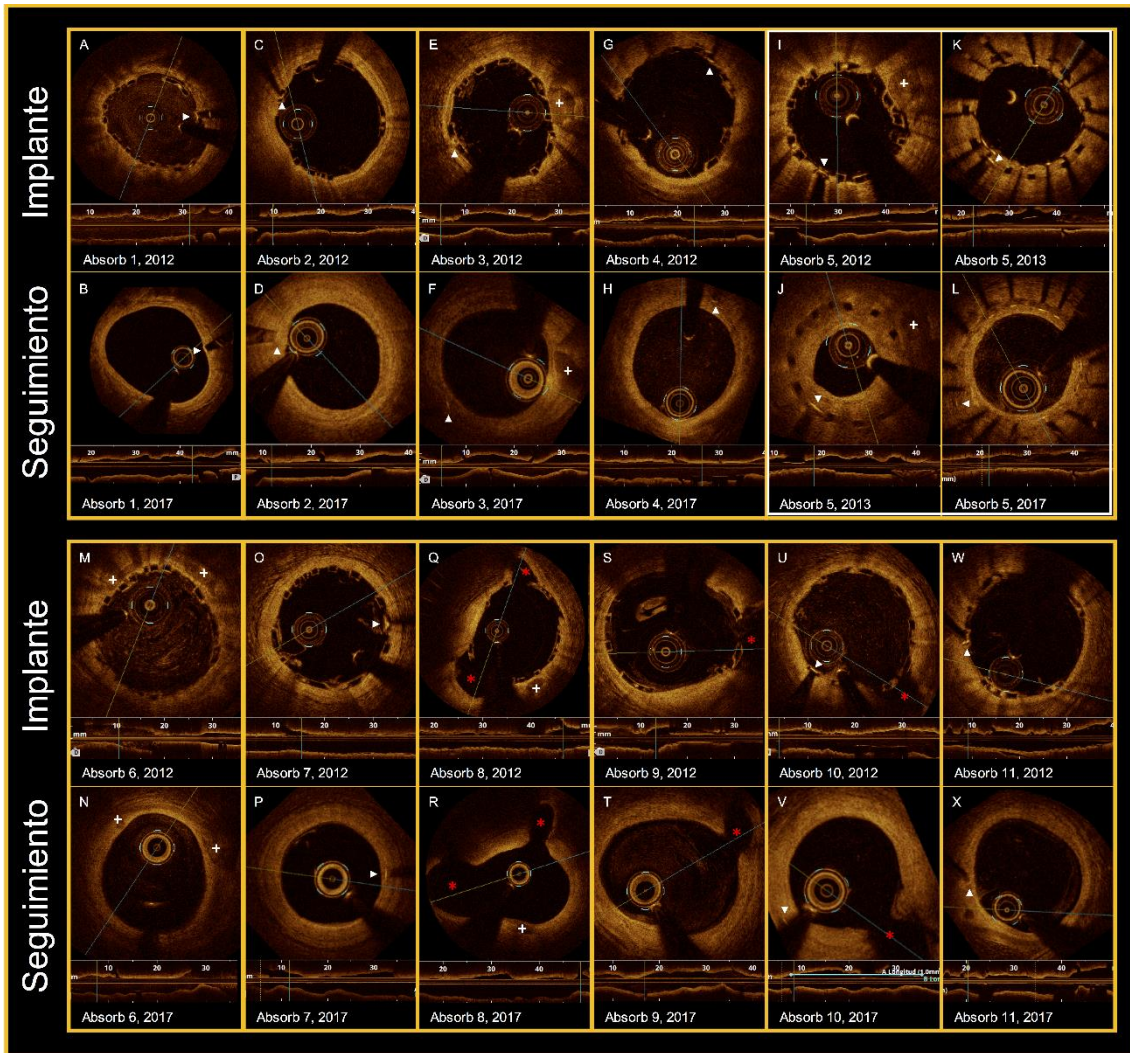
Por su parte, el ALMd ( $8,84 \text{ mm}^2 \pm 1,6$  vs.  $6,64 \text{ mm}^2 \pm 2,19$ ,  $p < 0,001$ ) y el DLMd ( $3,33 \text{ mm}^2 \pm 0,31$  vs.  $2,86 \text{ mm}^2 \pm 0,46$ ,  $p < 0,001$ ) disminuyeron de forma significativa con respecto al implante, el IA no cambió ( $0,35 \text{ mm}^2 \pm 0,09$  vs.  $0,39 \text{ mm}^2 \pm 0,10$ ,  $p = 0.204$ ) y tanto el IE ( $0,84 \pm 0,02$  vs.  $0.87 \pm 0,04$ ,  $p < 0.001$ ) como el ARE ( $-2,21\% \pm 18,24$  vs.  $30,62 \text{ mm}^2 \pm 14,61$ ,  $p < 0.001$ ) aumentaron.

Finalmente, un total de 271 placas de ateroma y nódulos de calcio fueron identificados en la OCT post implante, mientras que 257 fueron localizadas en la OCT control. Así, el grosor mínimo de la capa fibrosa aumentó significativamente tras 5 años de seguimiento ( $80,85 \mu\text{m} \pm 21,89$  vs.  $159,67 \mu\text{m} \pm 74,2$ ,  $p = 0.012$ ), disminuyendo con ello el porcentaje de fibroateromas de placa fina ( $< 65 \mu\text{m}$ ) de 56,5% a 16,7% ( $p < 0,001$ ).

Todos los aspectos relacionados con el análisis estructural de este subgrupo de pacientes están disponibles en la **Tabla 9**, así como en la *Revista Española de Cardiología* en formato *carta científica* (**Anexo 1**) <sup>(159)</sup>.

<b>Análisis estructural con OCT – Cohorte 5</b>			
<b>Variables estudiadas</b>	<b>OCT implante</b>	<b>OCT control</b>	<b>P valor</b>
ALMn (mm <sup>2</sup> ), media ± DE	7,50 ± 1,48	4,52 ± 1,25	<0,001
ALMd (mm <sup>2</sup> ), media ± DE	8,84 ± 1,60	6,64 ± 2,19	<0,001
DLMd (mm), media ± DE	3,33 ± 0,31	2,86 ± 0,46	<0,001
Índice de excentricidad, media ± DE	0,84 ± 0,02	0,87 ± 0,04	<0,001
Índice de asimetría, media ± DE	0,35 ± 0,09	0,39 ± 0,1	0,204
Área residual de estenosis, n (%)	-2,21 ± 18,24	30,62 ± 14,61	<0,001
Struts identificados, n (%):	2119 (100)	0 (0)	
Struts mal apuestos, n (%)	65 (3,1)	n/a	
Distancia de mala aposición (µm)	120,7 ± 65,37	n/a	
Área media del Absorb BVS (mm <sup>2</sup> )	7,41 ± 1,55	n/a	
Placas de ateroma (ST-BVS), n (%)	271 (100)	257 (100)	
GMCF <65 µm,	153 (56,5)	43 (16,7)	<0,001
GMCF (µm), media ± DE	80,85 ± 21,89	159,67 ± 74,20	0,012
Placas de ateroma (SR), n (%)	52 (100)	79 (100)	
GMCF <65 µm,	29 (55,8)	42 (53,2)	0,77
GMCF (µm), media ± DE	82,77 ± 39,72	121,02 ± 96,78	0,336

**Tabla 9:** Análisis estructural con OCT (Cohorte 5). ALMd= Área luminal media, ALMn= Área luminal mínima, DE= Desviación estándar, DLMd= Diámetro luminal medio, GMCF= Grosor mínimo de placa de fibroateroma, N= Números, OCT: Optical coherence tomography, ST-BVS= Segmento tratado con Absorb BVS, SR= Segmento de referencia.



**Figura 11:** Análisis estructural con OCT de un subgrupo de pacientes (Cohorte 5). Los paneles amarillos comparan dos imágenes de OCT obtenidas en el mismo segmento arterial, la OCT del implante fue tomada en 2012 y la OCT control en 2017. Las flechas blancas indican las marcas radiopacas del Absorb BVS. Las cruces blancas indican las placas y los nódulos de calcio. Los asteriscos rojos marcan las ramas laterales. El panel I-L muestra una reestenosis grave del Absorb BVS ocurrida a los 6 meses de seguimiento, esta se trató con stent farmacoactivo, sin perjudicar el proceso de reabsorción del dispositivo. OCT= Optical coherence tomography (inglés). Modificado de Goncalves-Ramírez, L. R. (159)

## **VI-2.4- ESTUDIO DE VASORREACTIVIDAD CORONARIA:**

El estudio de la vasorreactividad coronaria dependiente del endotelio se llevó a cabo en 27 pacientes, mientras que la vasorreactividad coronaria endotelio independiente fue evaluada en 30 pacientes. Así, los resultados de los test de vasomoción coronaria con ACh y NTG fueron evaluados a tres niveles, estos son:

- Cambios clínicos, eléctricos y angiográficos según evaluación subjetiva.
- Cambios angiográficos según QCA.
- Cambios lumbales según OCT.

### **VI-2.4.1- EVALUACIÓN SUBJETIVA DE CAMBIOS CLÍNICOS, ELECTROCARDIOGRÁFICOS Y ANGIOGRÁFICOS:**

Un total de 14 pacientes (51,9%) presentaron vasoespasmo coronario tras la administración de ACh intracoronaria. Otros hallazgos clínicos evidentes fueron dolor torácico (37%), alteraciones del segmento ST (7,4%) y flujo coronario lento (3,7%), pero en ningún caso se pudo observar vasodilatación coronaria por parte de los operadores responsables. Además, tampoco se observaron alteraciones de la conducción cardíaca.

Con respecto al test de vasorreactividad coronaria endotelio independiente, un total de 14 pacientes (46,6%) presentaron vasodilatación arterial coronaria a expensas, sobre todo, de los segmentos coronarios que habían sufrido espasmo con la dosis previa de ACh intracoronaria.

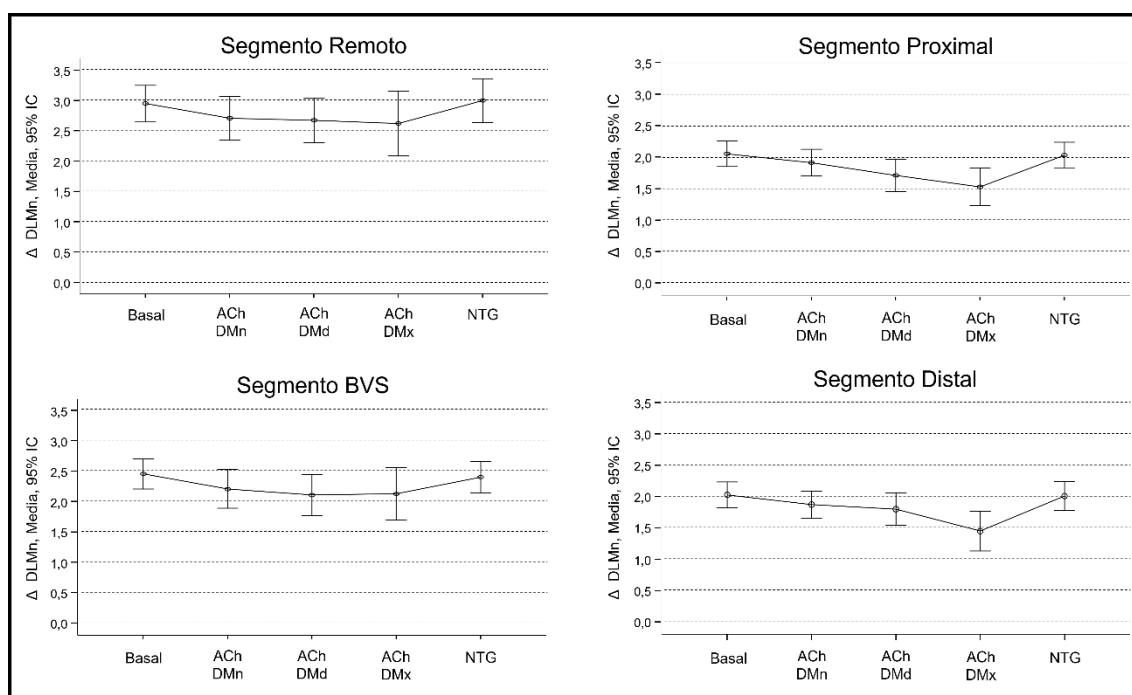
Finalmente, la **Tabla 8** muestra un resumen detallado de los hallazgos clínicos registrados por el operador durante el cateterismo cardíaco de control.



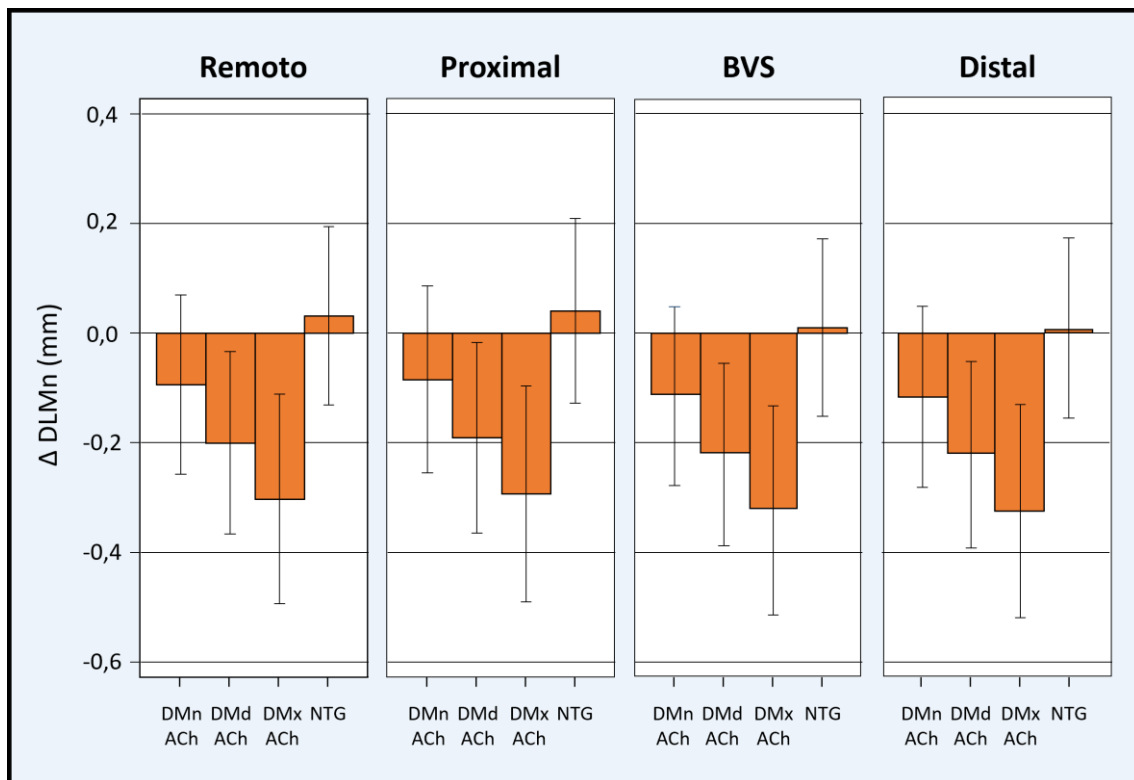
## VI-2.4.2- CAMBIOS ANGIOGRÁFICOS SEGÚN QCA:

Aunque la respuesta clínica obtenida tras la realización del test de vasorreactividad coronaria fue heterogénea, el análisis angiográfico realizado con QCA mostró una tendencia a la vasoconstricción coronaria tras la administración de ACh; mientras que la administración de NTG fue asociada con vasodilatación.

La **Figura 12** muestra los datos no ajustados obtenidos durante la medición del DLMn por QCA en cada uno de los segmentos coronarios estudiados. Estos segmentos fueron el segmento BVS, el segmento proximal, el segmento distal y el segmento remoto, y sus características fueron previamente definidas en el apartado correspondiente de la sección Material y Métodos.



**Figura 12:** Análisis angiográfico con QCA de diámetro luminal mínimo en diferentes segmentos coronarios tras aplicar test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 5).  $\Delta$  (mm) Representa la diferencia en DLMn. BVS: Bioresorbable Vascular Scaffold, DLMn= Diámetro luminal mínimo, DMn ACh= Dosis mínima de acetilcolina, DMd ACh= Dosis media de acetilcolina, DMx ACh= Dosis máxima de acetilcolina, IC= Intervalo de confianza, NTG= Nitroglicerina.



**Figura 13:** Análisis de regresión multivariable mixto del diámetro luminal mínimo calculado con QCA en diferentes segmentos coronarios tras aplicar test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 5).

- Segmento Remoto: Basal vs. DMn ACh,  $p=0,775$ ; Basal vs. DMd ACh,  $p=0,006$ ; Basal vs. DMx ACh,  $p<0,001$ ; Basal vs. NTG,  $p=0,999$
- Segmento Proximal: Basal vs. DMn ACh,  $p=0,915$ ; Basal vs. DMd ACh,  $p=0,019$ ; Basal vs. DMx ACh,  $p<0,001$ ; Basal vs. NTG,  $p=0,999$
- Segmento BVS: Basal vs. DMn ACh,  $p=0,456$ ; Basal vs. DMd ACh,  $p=0,001$ ; Basal vs. DMx ACh,  $p<0,001$ ; Basal vs. NTG,  $p=0,999$
- Segmento Distal: Basal vs. DMn ACh,  $p=0,457$ ; Basal vs. DMd ACh,  $p=0,002$ ; Basal vs. DMx ACh,  $p<0,001$ ; Basal vs. NTG,  $p=0,999$

$\Delta$  (mm) Representa la diferencia en DLMn. BVS: Bioresorbable Vascular Scaffold, DLMn= Diámetro luminal mínimo, DMn ACh= Dosis mínima de acetilcolina, DMd ACh= Dosis media de acetilcolina, DMx ACh= Dosis máxima de acetilcolina, NTG= Nitroglicerina.

La **Figura 13** muestra los resultados obtenidos tras realizar un análisis multivariable con un modelo de regresión mixto de los DLMn medidos por QCA en cada uno de los segmentos coronarios estudiados. Así, todos los segmentos coronarios presentaron una tendencia estadísticamente significativa a la vasoconstricción coronaria con dosis medias y altas de ACh intracoronaria. En cambio, la administración de NTG intracoronaria fue asociada con vasodilatación coronaria en todos los casos, aunque la tendencia fue estadísticamente no significativa.

Finalmente, la **Tabla 10** resume el máximo efecto conseguido en cada segmento tras realizar el estudio de vasorreactividad coronaria.

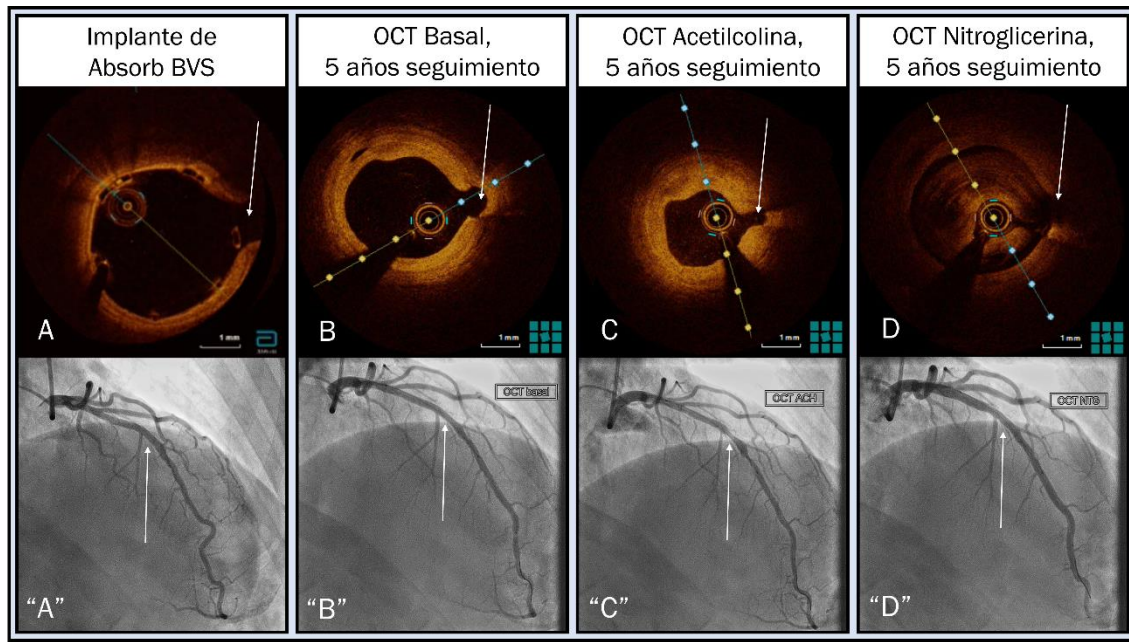
#### **VI-2.4.3- CAMBIOS LUMINALES SEGÚN OCT:**

Un total de 3 OCT fueron realizadas en cada paciente durante el cateterismo cardíaco control, siempre que, a juicio del operador, no hubiese riesgo de nefropatía por contraste. La primera OCT fue realizada en condiciones basales, la segunda se realizó tras la última dosis de ACh y la tercera se realizó tras el bolo de NTG (**Figura 14**).

De esta manera, se realizaron 31 OCT basales, 21 OCT post ACh y 24 OCT post NTG, seguidamente, se revisaron 2408 cortes en la OCT basal y se descartaron 354 cortes por ser técnicamente inadecuados para el análisis. De la misma forma, se revisaron 1695 cortes en la OCT post ACh y 1891 cortes en la OCT post NTG, pero se descartaron 248 y 361 cortes respectivamente. Posteriormente, se midió el DLMx, el DLMd, el DLMn y el ALMd en cada uno de los cortes restantes de OCT y se calculó el valor medio para cada una de las variables en condiciones basales, tras ACh y tras NTG. Finalmente, los resultados obtenidos fueron comparados entre sí y están disponibles en la **Tabla 10**.

Estudio de vasorreactividad coronaria – Cohorte 5						
Análisis QCA/OCT	Máximo efecto con ACh			Máximo efecto con NTG		
	Basal	ACh	P valor	Basal	NTG	P valor
<b>Análisis QCA:</b>						
DLMn (mm) media± DE						
Coronaria izquierda						
Seg. Proximal	2.34 ± 0.58	2.12 ± 0.63	<b>0.034</b>	2.39 ± 0.67	2.43 ± 0.52	0.721
Seg. BVS	1.84 ± 0.46	1.53 ± 0.49	<b>0.002</b>	1.96 ± 0.43	1.96 ± 0.36	0.938
Seg. Distal	1.95 ± 0.45	1.45 ± 0.47	<b>0.006</b>	1.99 ± 0.57	1.90 ± 0.55	0.417
Seg. Remoto	2.91 ± 0.77	2.68 ± 0.77	<b>0.011</b>	3.07 ± 0.86	3.16 ± 0.90	0.341
Coronaria derecha						
Seg. Proximal	2.48 ± 0.72	2.48 ± 0.78	0.968	2.48 ± 0.72	2.37 ± 0.81	0.381
Seg. BVS	2.34 ± 0.72	2.20 ± 0.91	0.142	2.34 ± 0.78	2.29 ± 0.81	0.412
Seg. Distal	2.07 ± 0.48	1.93 ± 0.83	0.516	2.07 ± 0.48	2.37 ± 0.46	<b>0.031</b>
Seg. Remoto	2.42 ± 0.59	2.42 ± 0.60	0.987	2.42 ± 0.59	2.50 ± 0.60	0.367
Ambas coronarias						
Seg. Proximal	2.38 ± 0.61	2.21 ± 0.68	<b>0.036</b>	2.41 ± 0.66	2.41 ± 0.59	0.989
Seg. BVS	2.00 ± 0.61	1.74 ± 0.70	<b>&lt;0.001</b>	2.05 ± 0.54	2.03 ± 0.50	0.693
Seg. Distal	1.99 ± 0.45	1.62 ± 0.64	<b>0.007</b>	2.01 ± 0.54	2.01 ± 0.56	0.961
Seg. Remoto	2.79 ± 0.75	2.61 ± 0.73	<b>0.017</b>	2.91 ± 0.84	3.00 ± 0.88	0.230
<b>Análisis OCT:</b>						
Seg. BVS, media ± DE						
Ambas coronarias						
DLMx (mm)	2.76 ± 0.60	2.68 ± 0.70	<b>&lt;0.001</b>	2.92 ± 0.62	2.96 ± 0.65	<b>0.005</b>
DLMn (mm)	2.36 ± 0.50	2.28 ± 0.58	<b>&lt;0.001</b>	2.50 ± 0.51	2.55 ± 0.55	<b>&lt;0.001</b>
DLMd (mm)	2.55 ± 0.54	2.49 ± 0.63	<b>&lt;0.001</b>	2.71 ± 0.56	2.75 ± 0.59	<b>&lt;0.001</b>
ALMd (mm <sup>2</sup> )	5.31 ± 2.26	5.12 ± 2.55	<b>0.007</b>	5.96 ± 2.35	6.17 ± 2.55	<b>&lt;0.001</b>

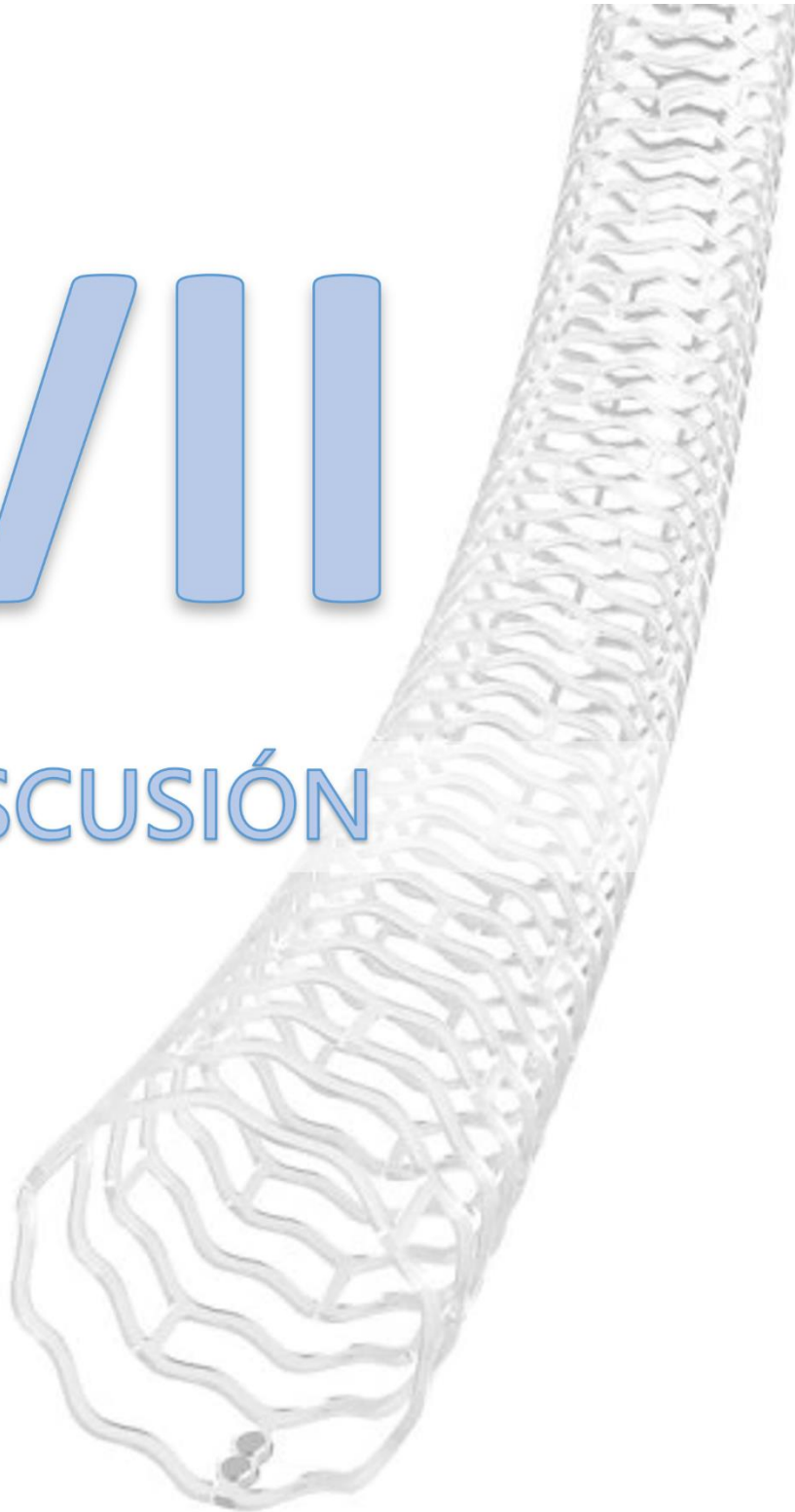
**Tabla 10:** Máximo efecto con test de vasorreactividad coronaria (Cohorte 5). ACh= Acetilcolina, ALMd= Área luminal media, BVS= Bioresorbable vascular scaffold, DE= Desviación estándar, DLMd= Diámetro luminal medio, DLMn= Diámetro luminal mínimo, DLMx= Diámetro luminal máximo, NTG= Nitroglicerina, OCT= Optical coherence tomography, QCA= Quantitative coronary angiography, Seg.= Segmento.



**Figura 14:** Análisis funcional de segmentos coronarios tratados con Absorb BVS (Cohorte 5). El panel "A" muestra una angiografía coronaria de una descendente anterior media tratada con Absorb BVS inmediatamente después del implante del dispositivo, "B" muestra una angiografía basal del mismo paciente a los 5 años de seguimiento, "C" muestra la angiografía realizada tras la administración de acetilcolina intracoronaria, "D" muestra la angiografía realizada tras la administración de nitroglicerina intracoronaria. Los paneles A, B, C y D muestran las imágenes obtenidas con OCT durante cada uno de los eventos descritos previamente. La flecha blanca señala una pequeña rama sepal que es usada como referencia anatómica. OCT= Optical coherence tomography (inglés). Modificado de Goncalves-Ramírez, L. R <sup>(161)</sup>.

# VIII

## DISCUSIÓN



### VII-1- PRINCIPALES HALLAZGOS

#### **VII-1.1- DESCRIPCIÓN GENERAL:**

Aunque los Absorb BVS han sido asociados con un aumento significativo del riesgo de sufrir eventos clínicos adversos durante el seguimiento, tales como trombosis del dispositivo, infartos de miocardio y revascularización coronaria, sigue habiendo dudas con respecto a los cambios estructurales y funcionales que sufren las arterias coronarias después de ser tratadas con Absorb BVS. De esta forma, este proyecto de investigación representa, hasta donde sabemos, el estudio multicéntrico más grande y completo que haya sido desarrollado con el fin de evaluar los aspectos morfológicos y funcionales de las arterias coronarias tratadas con Absorb BVS tras 5 años de seguimiento. De esta forma y a rasgos generales, los principales hallazgos del estudio pueden ser descritos de la siguiente manera:

- La incidencia de eventos clínicos adversos durante el seguimiento es similar a la descrita en estudios previos.
- Los Absorb BVS pierden integridad estructural durante el proceso de reabsorción del dispositivo. Sin embargo, dicha reabsorción se completa definitivamente entre el cuarto y el quinto año de seguimiento.
- La OCT muestra un tejido neointimal de aspecto fibroso y homogéneo tras la reabsorción del Absorb BVS.
- La vasorreactividad coronaria dependiente del endotelio está disminuida tras la reabsorción del dispositivo; sin embargo, la vasorreactividad coronaria endotelio independiente solo está afectada de forma parcial.

## **VII-1.2- EVENTOS CLÍNICOS:**

Los eventos clínicos adversos ocurridos durante el seguimiento fueron, en orden de frecuencia: SCA, revascularización coronaria del vaso diana, reestenosis y trombosis del dispositivo.

De esta manera, los pacientes de la Cohorte 3 presentaron una tasa SCA de 7,6%, una tasa de revascularización del vaso diana de 5,4% y una tasa de trombosis del dispositivo de 3,3%. Estos resultados son comparables con los datos clínicos publicados en el estudio AIDA a 2 años de seguimiento, pues la tasa de infartos de miocardio y de trombosis del dispositivo en los pacientes tratados con Absorb BVS fue de 7,1% y de 4,1% respectivamente <sup>(24)</sup>.

Por su parte, los pacientes de la Cohorte 5 presentaron una tasa de SCA de 12,9%, una tasa de revascularización coronaria sobre el vaso diana de 9,6% y una tasa de trombosis del dispositivo de 3,2%. De la misma forma, estos resultados son comparables con los datos clínicos reportados en el estudio AIDA a 5 años de seguimiento, pues la tasa de infartos de miocardio fue de 10,7%, la tasa de revascularización de la lesión diana fue de 10,1% y la tasa de trombosis del dispositivo del 4,1% <sup>(51)</sup>.

Finalmente, la reestenosis del Absorb BVS parece un problema frecuente en nuestra práctica clínica, pues esta complicación fue descrita en el 5,4% de los pacientes de la Cohorte 3 y en el 3,2% de los pacientes de la Cohorte 5. De esta forma, los datos descritos contrastan con los resultados conseguidos con los DES de última generación, pues la reestenosis de estos dispositivos suele ser <1,5% <sup>(165)</sup>.

Una descripción detallada de uno de los casos de reestenosis del Absorb BVS está disponible en la revista *Cardiology Journal* en formato *carta al editor* (**Anexo 1**) <sup>(160)</sup>.



### **VII-1.3- PROCESO DE REABSORCIÓN:**

Según ha sido descrito, Absorb BVS en una plataforma coronaria construida con un polímero bioabsorbible conocido como ácido poliláctico. El ácido poliláctico es un polímero semicristalino que está formado por dos componentes, uno es la lámina de cristal polimérica y el otro son las cadenas amorfas de sujeción (**Figura 15**) <sup>(17)</sup>.

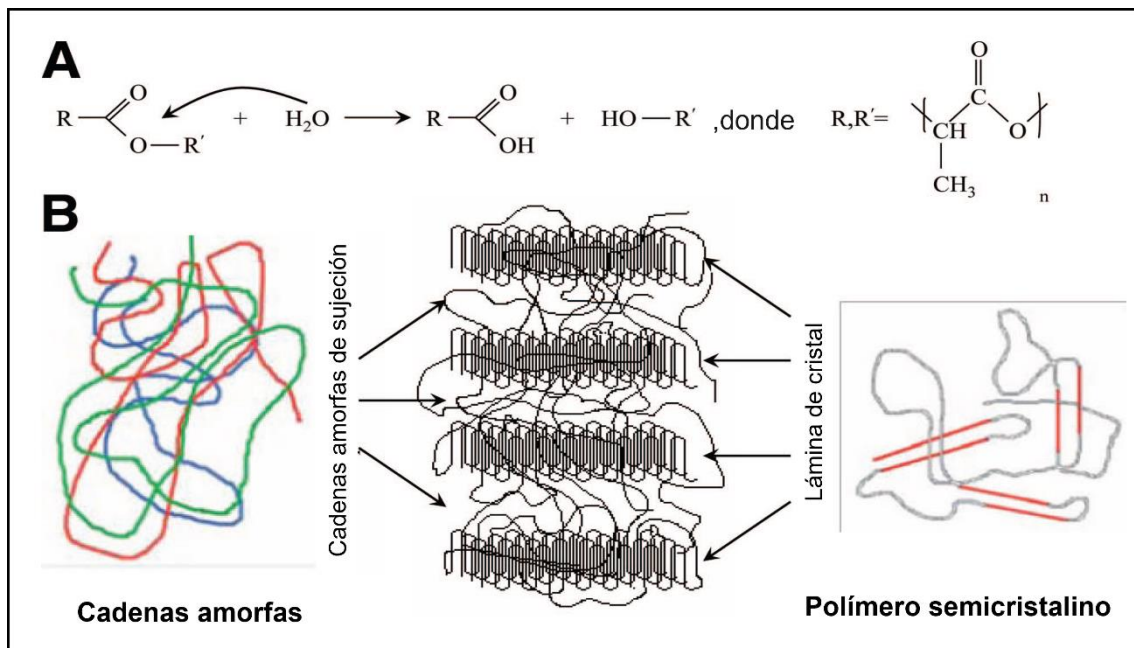
Como las cadenas amorfas están menos empaquetadas que la lámina de cristal, el componente amorfo del polímero semicristalino es más susceptible a la hidratación. De esta forma, ambas propiedades del ácido poliláctico han sido aprovechadas en los dispositivos Absorb BVS, pues la lámina de cristal ofrece el soporte estructural de la plataforma y el componente amorfo ofrece, además de lo anterior, el medio adecuado para la liberación controlada del fármaco <sup>(17)</sup>.

Así, diferentes estudios han permitido identificar 5 pasos durante el proceso de reabsorción del Absorb BVS, estos son:

- **Hidratación:** Es la primera fase y comienza cuando las cadenas amorfas del polímero semicristalino absorben agua del tejido subyacente.
- **Despolimerización:** Es la segunda fase y se caracteriza por una reducción del peso molecular debido a una despolimerización mediada por hidrólisis.
- **Desmantelamiento:** La escisión de las cadenas amorfas produce una fragmentación del polímero durante la tercera fase, desencadenando una disminución de la fuerza radial y una pérdida de soporte estructural.
- **Asimilación:** La cuarta fase es la disolución de la lámina. Los fagocitos asimilan partículas pequeñas y se producen aniones monoméricos solubles. Estos monómeros solubles se transforman en piruvato, que posteriormente entra en el ciclo de Krebs y termina siendo convertido en dióxido de carbono y agua.
- **Excreción:** La quinta fase, esta ocurre cuando los productos de desechos son excretados del cuerpo a través de los pulmones y los riñones <sup>(17)</sup>.

Así, de acuerdo con los resultados publicados en el ABSORB Trial, la reabsorción del dispositivo quedó completamente demostrada en modelos porcinos por medio de OCT e histología a 3 años de seguimiento. Sin embargo, los resultados publicados posteriormente en pacientes de la cohortes A y B de los estudios ABSORB detectaron un retraso en el proceso de reabsorción del dispositivo <sup>(27, 86, 152-155)</sup>.

De esta manera y con respecto a los datos obtenidos en la Cohorte 3 de nuestro estudio, podemos decir que solo el 20% de las arterias coronarias evaluadas con OCT mostraron una reabsorción completa del dispositivo, perteneciendo estas en su mayoría a pacientes con más de 4 años de seguimiento. Así, hasta 38790 struts fueron localizados en los segmentos arteriales evaluados con OCT, identificando depósitos de tejido con baja señal peristruts en la mitad de los casos, y signos de dismantelamiento en casi un tercio de los mismos. Finalmente, el análisis con OCT de los pacientes de la Cohorte 5 descartó la presencia de struts dentro de los segmentos coronarios previamente tratados con Absorb BVS. Por lo tanto, los resultados demuestran que los Absorb BVS completan su proceso de reabsorción en un periodo de tiempo ubicado entre 4 y 5 años.



**Figura 15:** Ácido poliláctico: Panel A muestra proceso químico de reabsorción. Panel B muestra esquema estructural del polímero semicristalino. Modificado de Onuma, Y <sup>(17)</sup>.

#### **VII-1.4- CAMBIOS ESTRUCTURALES:**

El estudio con OCT de los pacientes de la Cohorte 3 mostró que la mayoría de los Absorb BVS estaban aún presentes a los 3 años de seguimiento. De esta forma, todos los dispositivos estaban recubiertos por un tejido neointimal de aspecto brillante y homogéneo. Además, resultó evidente la existencia de un depósito de material hiporrefringente alrededor de los struts.

Estos hallazgos pueden estar relacionados con algunos resultados publicados en estudios preclínicos, pues el análisis histológico de modelos porcinos ha revelado que el tejido neointimal que recubre los struts en reabsorción está compuesto por células de tejido conectivo y depósitos de proteoglicanos <sup>(17)</sup>.

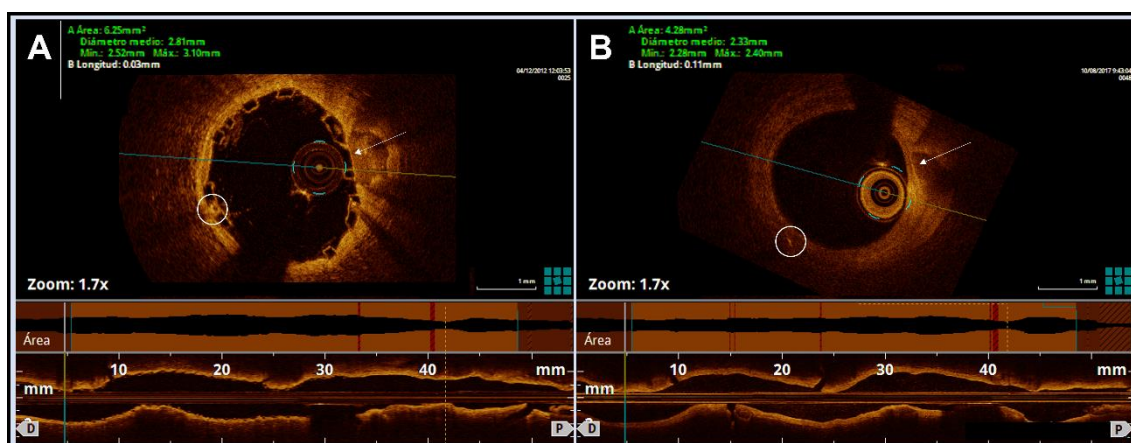
Con respecto a los pacientes de la Cohorte 5, el análisis con OCT reveló que todos los struts habían sido reemplazados por un tejido neointimal de aspecto principalmente fibrótico. De esta manera, el espesor mínimo de las placas de ateroma se duplicó tras 5 años de seguimiento ( $80,85 \mu\text{m} \pm 21,89$  al implante vs.  $159,67 \mu\text{m} \pm 74,2$  a los 5 años,  $p= 0,012$ ), reduciendo de forma significativa el número de placas vulnerables ( $<65\mu\text{m}$ ) dentro de los segmentos tratados ( $56,5\%$  vs.  $16,7\%$ ,  $p <0,001$ ).

Cabe destacar que este fenómeno de estabilización de placas vulnerables solo fue identificado en los segmentos previamente tratados con los Absorb BVS, pero no en los segmentos de referencia ( $55,8\%$  vs.  $53,2\%$ ,  $p= 0,77$ ). De esta forma, se puede asumir que este fenómeno responde directamente a la acción del dispositivo y no a la acción de otras medidas terapéuticas, como por ejemplo, el consumo de estatinas (**Figura 16**).

Con respecto a los cambios luminales ocurridos tras el implante de los Absorb BVS, algunos estudios clínicos han sugerido que el ALMn disminuye durante el primer año de seguimiento, pero posteriormente aumenta de forma progresiva mientras la luz del vaso adquiere una configuración más concéntrica <sup>(86, 155)</sup>.

Sin embargo, los resultados de nuestro estudio sugieren todo lo contrario, pues las arterias examinadas en la Cohorte 5 presentaron, en comparación con la OCT del implante, una reducción significativa del ALMn y un incremento significativo del ARE.

Finalmente, no hubo cambios significativos con respecto al IA, pero el área luminal del vaso se tornó significativamente más concéntrica. Estos resultados coinciden con algunos resultados publicados en estudios previos, aunque las implicaciones de estos cambios no están del todo claras. En este sentido, algunos autores afirman que las alteraciones de los índices que evalúan la asimetría y la excentricidad ocurren de forma más frecuente con los Absorb BVS que con los DES, pudiendo ser asociadas a eventos clínicos relacionados con el dispositivo ocurridos durante el seguimiento, aunque esto no ha sido confirmado en otros estudios <sup>(155, 166)</sup>.



**Figura 16:** Estabilización de placas con Absorb BVS (Cohorte 5). Panel A muestra un corte transversal del segmento medio de la descendente anterior inmediatamente después del implante de un Absorb BVS 3x28 mm, la flecha blanca muestra un nódulo de calcio con un espesor intimal de 30  $\mu$ m y el círculo blanco rodea la marca radiopaca distal del BVS. Panel B muestra el mismo corte de OCT tras 5 años de seguimiento, todos los struts han sido completamente reabsorbidos y se ha desarrollado una capa neointimal que recubre de forma homogénea la marca radiopaca distal y el nódulo de calcio (espesor de capa de 110  $\mu$ m).

### **VII-1.5- CAMBIOS FUNCIONALES:**

Recuperar la función vasomotora ha sido uno de los objetivos clásicos durante el desarrollo de las BRS. Sin embargo, la restauración de la vasorreactividad coronaria tras la reabsorción de los Absorb BVS ha sido un hecho controvertido que sigue siendo objeto de estudio en la actualidad. De esta manera, pocos estudios han sido publicados al respecto, reportando resultados contradictorios <sup>(18, 23, 24, 29, 58)</sup>.

De esta manera y a diferencia de los estudios precedentes, este trabajo ha desarrollado uno de los análisis más completos de la función vasomotora de las arterias coronarias en pacientes previamente tratados con Absorb BVS.

Así, el test de ACh ha mostrado que las dosis bajas del fármaco son capaces de inducir vasodilatación arterial en la mayoría de los segmentos coronarios estudiados, salvo en los segmentos previamente tratados con Absorb BVS. Resultando evidente además, que las dosis moderadas y altas de ACh fueron asociadas de forma significativa con una vasoconstricción paradójica. De esta forma, la abolición de la vasorreactividad coronaria dependiente del endotelio resultó evidente tanto en los pacientes de la Cohorte 3 como en los pacientes de la Cohorte 5, independientemente de la reabsorción de los dispositivos y de la reparación neointimal.

Por su parte, el análisis QCA mostró que la administración de NTG intracoronaria se asoció a vasodilatación de todos los segmentos coronarios estudiados, aunque la tendencia no fue estadísticamente significativa en el caso de los segmentos previamente tratados con Absorb BVS. Sin embargo, el análisis funcional con OCT pudo demostrar un aumento significativo de los diámetros y áreas lumenales tras la administración de NTG intracoronaria en los pacientes de la Cohorte 5. Por estos motivos, nuestros resultados sugieren que la vasorreactividad coronaria endotelio independiente está recuperada, pero solo de forma parcial.

## VII-2- CORRELACIÓN DE HALLAZGOS

### **VII-2.1- CORRELACIÓN CLÍNICA:**

En nuestra opinión, es posible establecer una correlación hipotética que de sentido clínico a los hallazgos obtenidos en el estudio.

Según ha sido descrito, el endotelio coronario sufre una serie de alteraciones histológicas tras el intervencionismo percutáneo <sup>(111)</sup>. Así, es probable que los depósitos peristruts de baja señal identificados por OCT, en los pacientes de la Cohorte 3, estén en relación con una respuesta inflamatoria local, tal y como ha sido reportado previamente con los DES <sup>(113-115)</sup>. De la misma forma, casi un tercio de los struts identificados en esta cohorte presentan signos claros de desmantelamiento, pudiendo comprometer la integridad estructural del dispositivo mientras se exponen moléculas trombogénicas procedentes de la matriz extracelular. Por lo tanto, estos hallazgos podrían justificar los eventos clínicos adversos descritos clásicamente durante el seguimiento, como por ejemplo: los infartos de miocardio y las trombosis muy tardía de los Absorb BVS.

De acuerdo con nuestros resultados, el proceso de reabsorción de los Absorb BVS se completa definitivamente tras 5 años de seguimiento. Así, el resultado final es la formación de un tejido neointimal de aspecto homogéneo y refringente por OCT.

Es bien sabido que, resulta muy difícil diferenciar el tejido endotelial sano del tejido fibroso cuando se realiza una evaluación neointimal con OCT. De esta manera, solo una análisis *in vitro* con marcadores inmunohistoquímicos del tejido neointimal, o un análisis *in vivo* con test de vasorreactividad coronaria dependiente del endotelio podrían diferenciar el tejido endotelial sano del tejido fibroso funcionalmente inerte.

La prueba más utilizada para evaluar la vasorreactividad coronaria dependiente del endotelio es el test de ACh. Así, la administración de bolos de ACh intracoronaria debe estimular la liberación de NO por parte del endotelio en las arterias coronarias sanas. De esta forma, el NO favorece la relajación de las células musculares lisas de la pared arterial y produce vasodilatación local. Sin embargo, cuando las células endoteliales del tejido neointimal son escasas, o funcionalmente inmaduras, se puede producir una disminución significativa de la secreción de NO por parte del tejido neointimal. De esta forma, la ACh puede ser incapaz de producir vasodilatación coronaria, o simplemente puede ser responsable de una vasoconstricción paradójica por medio de la estimulación, sin oposición, de los receptores muscarínicos ubicados en las células musculares lisas de la pared arterial.

Por todos estos motivos y de acuerdo los resultados del presente estudio, el patrón de reparación neointimal identificado tras la reabsorción de los Absorb BVS parece funcionalmente alterado, pues la vasorreactividad coronaria dependiente de endotelio resultó disminuida en todos los casos.

Finalmente, aunque los segmentos coronarios previamente tratados con Absorb BVS mostraron una tendencia a la vasodilatación coronaria tras la administración de NTG, la respuesta no fue estadísticamente significativa en la Cohorte 3. Así, la heterogeneidad de la respuesta observada podría estar en relación con el soporte estructural que ofrecen los struts, interfiriendo estos con la acción vasodilatadora, endotelio independiente, de la NTG intracoronaria. Sin embargo, no se descarta que la OCT pueda ser más sensible que el análisis con QCA a la hora de estimar estos cambios funcionales que sufren las arterias coronarias durante los test de vasorreactividad.

## VII-3- LIMITACIONES

### **VII-3.1- LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Existen algunas limitaciones que deberían ser consideradas a la hora de interpretar los resultados obtenidos en este proyecto de investigación.

Para comenzar, los casos analizados en el estudio se extrajeron de un registro observacional monobrazo de pacientes previamente tratados con Absorb BVS y  $\geq 3$  años de seguimiento. Aunque el registró incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes, no podemos excluir por completo un sesgo de inclusión.

Por su parte, hasta un 16 % de las secciones transversales obtenidas con OCT fueron excluidas por ser técnicamente inapropiadas para el análisis, de acuerdo con los estándares de calidad de los CoreLab correspondientes. Sin embargo, dicha tasa es comparable con la tasas descritas en la mayoría de los estudios publicados con OCT.

Además, el test de vasoreactividad coronaria endotelio dependiente e independiente no pudo ser realizado en la totalidad de los pacientes, pues en algunos casos se tuvo que abortar el estudio funcional por hipotensión arterial severa o reintervencionismo coronario sobre los territorios previamente tratados con Absorb BVS. De forma similar, el estudio funcional con OCT no pudo se completado en la totalidad de los pacientes debido al riesgo particular de nefropatía por contraste.

Finalmente, la principal limitación del trabajo ha sido el modesto volumen de pacientes evaluados. Sin embargo, este constituye el mayor estudio multicéntrico realizado con el fin de estudiar los cambios estructurales y funcionales que sufren las arterias coronarias, a largo plazo, en pacientes tratados con Absorb BVS en la práctica clínica real.



## VII-4- IMPLICACIONES

### **VII-4.1- IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA:**

Aunque los dispositivos Absorb BVS han sido retirados del mercado, el desarrollo de estructuras bioabsorbibles sigue siendo objeto de estudio en la actualidad. De esta forma, este proyecto de investigación representa el estudio multicéntrico más grande y completo que haya sido desarrollado con el fin de evaluar los cambios morfológicos y funcionales que sufren las arterias coronarias tratadas con Absorb BVS a largo plazo. Así, los resultados obtenidos en el presente estudio podrían servir como referencia durante el desarrollo de las nuevas BRS, pues la bioreabsorción y los mecanismos asociados con la restauración endotelial podrían ser objetivos subrogados de eficacia en futuros ensayos clínicos.

# VIII

## CONCLUSIONES



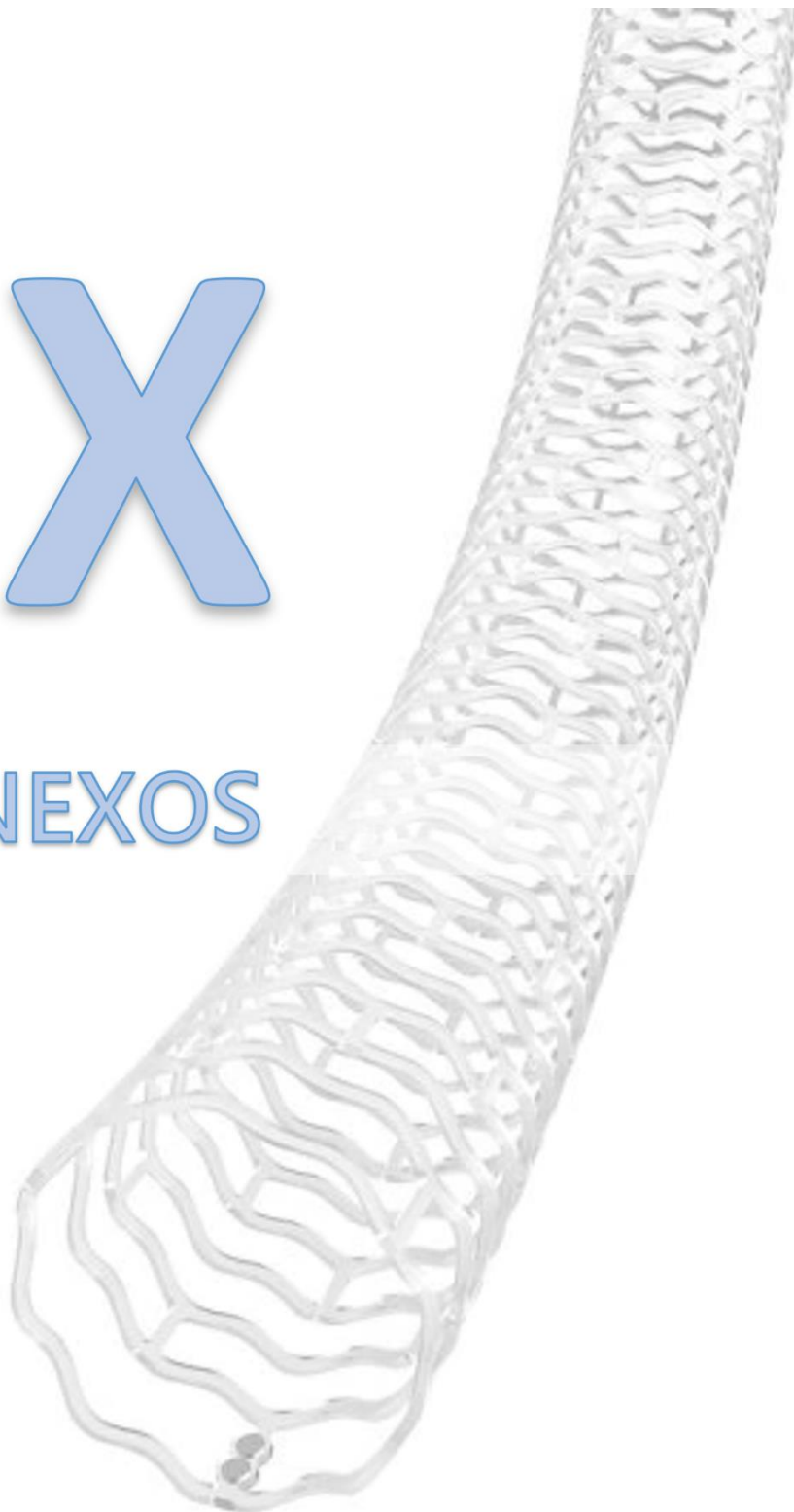
## VIII-CONCLUSIONES

---

1. Una vez implantados, la reabsorción de los dispositivos Absorb BVS se lleva a cabo en un periodo de tiempo ubicado entre los 4 y los 5 años de seguimiento.
2. Tras el implante de los Absorb BVS, la reparación del endotelio coronario se produce por medio de un tejido neointimal de aspecto fibroso por OCT.
3. Existen signos claros de desmantelamiento en un tercio de los struts evaluados a los 3 años de seguimiento.
4. Existen signos de respuesta inflamatoria local en la mitad de los struts evaluados a los 3 años de seguimiento.
5. Los eventos clínicos adversos descritos durante el seguimiento son comparables con los datos publicados en estudios previos.
6. El área luminal de los segmentos coronarios tratados con Absorb BVS se reduce de forma significativa durante el seguimiento, mostrando un patrón de proliferación neointimal de carácter concéntrico a los 5 años de seguimiento.
7. El porcentaje de placas vulnerables se reduce de forma significativa en los segmentos coronarios tratados con Absorb BVS.
8. La vasorreactividad coronaria dependiente del endotelio está disminuida en los segmentos coronarios previamente tratados con Absorb BVS, mostrando una vasoconstricción paradójica a pesar de la reabsorción del dispositivo.
9. Tras la reabsorción de los Absorb BVS, la vasorreactividad coronaria endotelio independiente está presente, pero disminuida.

# IX

## ANEXOS



### IX-1- ANEXO 1

#### **IX-1.1- ARTÍCULO 1:**

#### **Functional and Structural Coronary Recovery at the 5-year Follow-up After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. An Optical Coherence Tomography Analysis**

Autores: Goncalves-Ramírez, L. R., Gutiérrez, H., Cortés, C., Gómez, I., San Román, J. A., Amat-Santos, I. J.

Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019. Volume 72, Issue 4, Pages 357-359.

DOI: 10.1016/j.rec.2018.04.026

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905344/>

**Recuperación estructural y funcional tras 5 años del implante de  
plataformas coronarias bioabsorbibles:  
Un análisis con tomografía de coherencia óptica**

**Functional and structural coronary recovery following bioresorbable  
coronary scaffold at 5-year follow-up:  
An optical coherence tomography analysis**

**Autores:** Luis R. Goncalves-Ramírez, MD<sup>1</sup>; Hipólito Gutiérrez, MD<sup>1,2</sup>; Carlos Cortés, MD<sup>1</sup>;  
Itziar Gómez, MsC<sup>1</sup>; José A. San Román, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Ignacio J. Amat-Santos, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CIBERCV, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España.

<sup>2</sup>Instituto de Ciencias del Corazón, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España.

**Número de palabras del manuscrito:** 908

**Posible conflicto de intereses:** La institución recibió una beca no condicionada de Abbott Vasculare para el desarrollo de los estudios REPARA y REPARA-QALY.

**Autor de correspondencia:**

Luis Goncalves, MD.

Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR).

Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain.

Ramón y Cajal 3. 47005. Valladolid, Spain.

Telephone: 0034 983 42 00 26. Fax: 0034 983 25 53 05.

e-mail: luisrenier@hotmail.com

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Las plataformas coronarias bioabsorbibles liberadoras de everolimus (Absorb-BVS; Abbott-Vascular, California) fueron diseñadas como alternativa a las complicaciones tardías relacionadas con los stents metálicos clásicos. Absorb-BVS recibió la marca CE en 2011 y estuvo disponible en Europa a partir de 2012. Aunque los resultados iniciales fueron esperanzadores, recientes estudios han cuestionado la seguridad del dispositivo debido a un aumento en la incidencia de trombosis e infarto de miocardio <sup>(1,2)</sup>. En este sentido, existe controversia con respecto a la posible relación entre la técnica de implante y los resultados obtenidos. Sin embargo, más allá de los pacientes de las cohortes A-B de los estudios Absorb, poco se ha dicho acerca de la reabsorción del dispositivo y la recuperación morfológica y funcional del vaso en pacientes del mundo real.

Para responder a esta cuestión, diseñamos un estudio de cohorte prospectivo, unicéntrico, que evaluó aspectos morfológicos y funcionales de las coronarias tras el implante de Absorb-BVS por medio de angiografía, tomografía de coherencia óptica (OCT) y *quantitative flow ratio* (QFR) en una serie consecutiva de pacientes con 5 años de seguimiento. Las coronarias fueron analizadas retrospectivamente con angiografía de reconstrucción 3D (QAngio XA-3D research edition 1.0, Medis Special BV, Netherlands), mientras que las imágenes de OCT fueron obtenidas con catéter de imagen Dragonfly (C7Fourier-Domain System, LightLab-Imaging, Inc) a 180 frames/seg y 18 mm/seg.

El análisis con OCT se realizó con software LightLab (Abbott, Abbott Park, USA), estudiando el segmento coronario tratado con Absorb-BVS y los 5mm adyacentes (intervalo de corte=1mm). Las marcas radiopacas de los Absorbs-BVS, la angiografía y las referencias anatómicas se usaron para localizar el segmento tratado tras la reabsorción del Absorb-BVS. Los aspectos morfológicos estudiados fueron: reabsorción del dispositivo, área luminal, índice de asimetría, índice de excentricidad, área residual de estenosis, grosor neointimal, mínimo grosor de placa y ostium de ramas laterales <sup>(3)</sup>. Además, estos parámetros fueron reevaluados



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

tras la administración de 200µg de nitroglicerina intracoronaria como parte del estudio funcional.

Los datos obtenidos fueron analizados con test Chi-cuadrado/Exacto de Fisher en caso de variables categóricas y con *t* student para datos apareados en caso de variables continuas. El test de Shapiro-Wilk confirmó la normalidad de la distribución. La significación estadística se consideró con  $\alpha \leq 0,05$  y los análisis estadísticos se realizaron con IBM-SPSS-23.0.

Un total de 11 Absorbs-BVS fueron analizados en 9 pacientes. La edad media fue  $70 \pm 8$  años con 89% de varones y dislipemia e hipertensión arterial en el 78% y 56% respectivamente. La indicación más frecuente fue síndrome coronario agudo (78%), la descendente anterior fue tratada en 64% de los casos y el tipo de lesión más frecuente fue B1-AHA/ACC (36%). Se realizó predilatación en 91% de los casos y postdilatación en 55%. Aunque no hubo complicaciones durante el implante, un paciente presentó reestenosis en la coronaria derecha distal tras 6 meses (infraexpansión Absorb-BVS 2,5x18mm), siendo tratado finalmente con stent farmacoactivo.

El impacto funcional de cada lesión fue valorado basalmente con QFR, obteniendo una media de  $0,59 \pm 0,15$  antes del implante. El diámetro medio alcanzado tras el implante fue 0,32mm superior al diámetro de referencia. La pérdida luminal tardía fue  $18,7 \pm 21,0\%$  tras 5 años de seguimiento. Un total de 2119 struts fueron identificados con OCT inmediatamente después del implante, pero ninguno fue identificado tras 5 años de seguimiento. Además, el área y el diámetro luminal medio disminuyeron con respecto al implante ( $p < 0,001$ ), la excentricidad del vaso aumentó ( $0,84 \pm 0,02$  vs.  $0,87 \pm 0,04$ ,  $p < 0,001$ ) y el índice de asimetría no cambió ( $0,35 \pm 0,09$  vs.  $0,39 \pm 0,10$ ,  $p = 0,204$ ). (Tabla-1, Figura-1).

El crecimiento neointimal se valoró como la relación existente entre las marcas radiopacas de los Absorbs-BVS y el endotelio, con una distancia media desde el borde



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

luminal de las marcas hasta el endotelio de  $-134,7 \pm 30,6 \mu\text{m}$  (post-implante) y  $213,5 \pm 112,4 \mu\text{m}$  (5 años). En cuanto a las placas ateroscleróticas, se identificaron 271 (post-implante) y 257 (5 años), registrando un aumento del grosor mínimo de la capa de fibroateroma desde  $80,85 \pm 21,89 \mu\text{m}$  hasta  $159,67 \pm 74,2 \mu\text{m}$  ( $p=0.012$ ) y una disminución del porcentaje de placas inestables ( $<65 \mu\text{m}$ ) desde 56,5% hasta 16,7% respectivamente.

El análisis angiográfico y por OCT reveló que todas las ramas laterales enjauladas por los Absorb-BVS permanecían permeables tras 5 años de seguimiento, a pesar de la formación de distintos puentes neointimales ostiales. Por su parte, el test vasodilatador con nitroglicerina no produjo cambios significativos en cuanto al área luminal, índice de excentricidad o asimetría coronaria valorados por OCT. (Tabla-1).

En resumen, tras 5 años de tratamiento con Absorb-BVS se observa: 1) Reabsorción completa de los Absorb-BVS, desarrollo de una neointima (“*Golden-tube pattern*”) y estabilización de gran parte de las placas inestables, 2) Disminución del área y aumento de la concentricidad luminal con respecto al postimplante inmediato, 3) Ausencia de vasodilatación coronaria tras la administración de nitroglicerina intracoronaria. Este es el primer estudio que muestra hallazgos morfológicos y funcionales en pacientes del mundo real tratados con Absorb-BVS tras 5 años de seguimiento. Aunque los hallazgos morfológicos pueden ser comparables con los obtenidos en los estudios previos, la ausencia de vasoreactividad coronaria valorada por OCT y QFR contrasta con los resultados descritos en las cohortes A-B de los estudios Absorb a 3-5 años <sup>(4,5,6)</sup>. En este sentido, la valoración angiográfica de la vasomoción coronaria puede ser difícil de interpretar, pero la cuantificación de los diámetros y áreas lumbales por OCT no dejan lugar a dudas. Los autores son conscientes del escaso tamaño muestral del estudio, sin embargo, este puede representar el primer paso en el desarrollo de nuevas investigaciones relacionadas con la vasoreactividad coronaria tras la reabsorción de los Absorb-BVS.

## Bibliografía

1  
2  
3 1) Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, et al. Five-year clinical and functional multislice  
4  
5 computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable  
6  
7 polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the  
8  
9 ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:999-1009.

10  
11  
12  
13 2) Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold  
14  
15 versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo  
16  
17 native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and  
18  
19 procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:43-54.

20  
21  
22  
23 3) Suwannasom P, Sotomi Y, Asano T, et al. Change in lumen eccentricity and asymmetry  
24  
25 after treatment with Absorb bioresorbable vascular scaffolds in the ABSORB cohort B trial: a  
26  
27 five-year serial optical coherence tomography imaging study.  
28  
29 *EuroIntervention.* 2017;12:e2244-e52.

30  
31  
32  
33 4) Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. Dynamics of vessel wall changes  
34  
35 following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a  
36  
37 multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention.* 2014;9:1271-84.

38  
39  
40  
41 5) Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Evaluation of the second generation of a  
42  
43 bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary  
44  
45 artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation.* 2010;122:2301-12.

46  
47  
48  
49 6) Serruys PW, Ormiston J, van Geuns RJ, et al. A Polylactide Bioresorbable Scaffold Eluting  
50  
51 Everolimus for Treatment of Coronary Stenosis: 5-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.*  
52  
53 2016;67:766-76.  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**Leyenda:**

**Figura-1:** Paneles A-B/C-D/E-F/G-H/I-L/M-N/O-P/Q-R/S-T/U-V/W-X muestran los hallazgos con OCT post-implante y a 5 años de seguimiento. Las flechas blancas muestran las marcas radiopacas de los Absorbs-BVS, las cruces blancas muestran las placas y nódulos de calcio, mientras que los asteriscos rojos muestran las ramas laterales. El panel I-L muestra una reestenosis severa del Absorb-BVS a los 6 meses, la cual fue tratada con stent farmacoactivo (2013) que no perjudicó la absorción del BVS (2017).

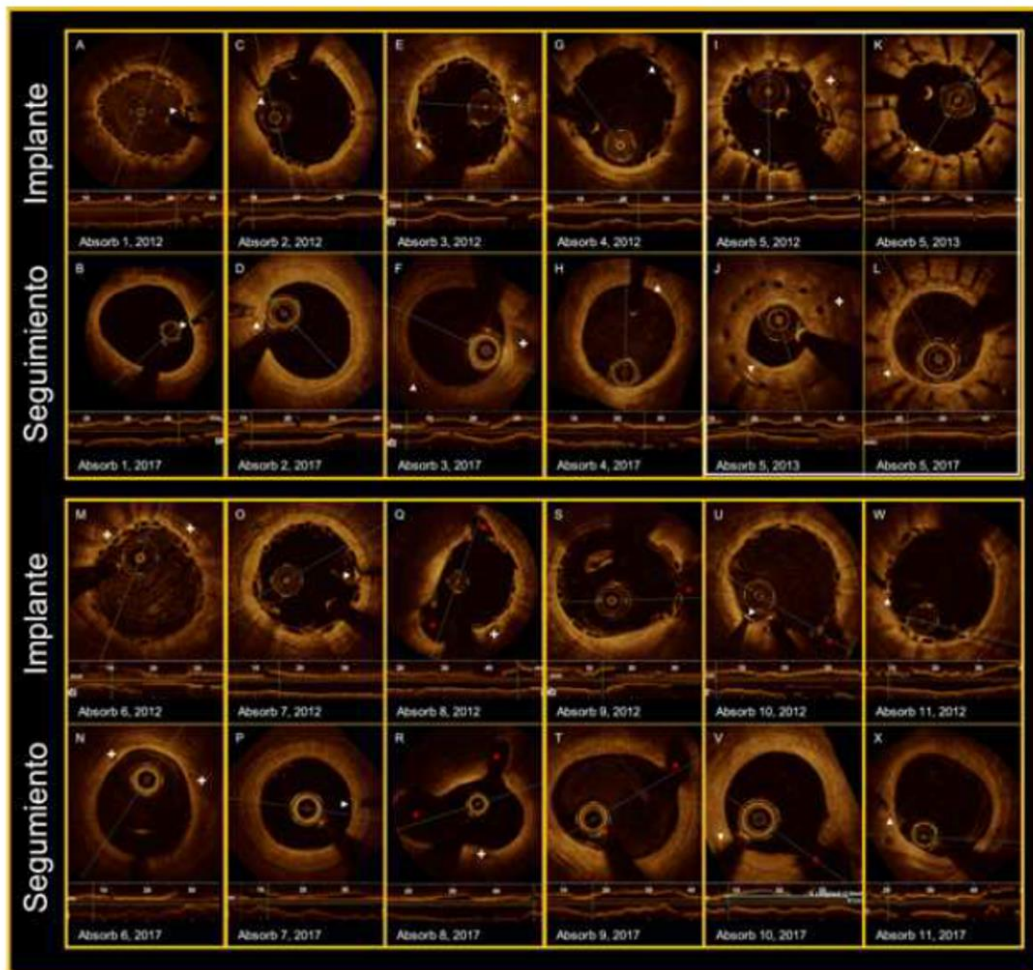
**Tabla 1: Hallazgos por tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes tratados con Absorbs-BVS tras 5 años de seguimiento.**

<b>Estudio morfológico</b>	<b>2012</b>	<b>2017</b>	
<b>VARIABLES ESTUDIADAS</b>	<b>Post-implante, n (11)</b>	<b>Seguimiento, n (11)</b>	<b>p valor</b>
Área luminal mínima (mm <sup>2</sup> ), media ± S	7.50 ± 1.48	4.52 ± 1.25	<0.001
Área luminal media (mm <sup>2</sup> ), media ± S	8.84 ± 1.60	6.64 ± 2.19	<0.001
Diámetro luminal medio (mm), media ± S	3.33 ± 0.31	2.86 ± 0.46	<0.001
Índice de Excentricidad, media ± S	0.84 ± 0.02	0.87 ± 0.04	<0.001
Índice de Asimetría, media ± S	0.35 ± 0.09	0.39 ± 0.1	0.204
Área residual de estenosis (%), media ± S	-2.21 ± 18.24	30.62 ± 14.61	<0.001
Número de struts identificados, n	2119	0	
Struts Malapuestos, n (%)	65 (3.1)	n/a	
Distancia de malaposición (µm), media ± S	120.7 ± 65.37	n/a	
Área media del Absorb-BVS (mm <sup>2</sup> ), media ± S	7.41 ± 1.55	n/a	
GMCF dentro de segmento tratado (µm), media ± S	80.85 ± 21.89	159.67 ± 74.20	0.012
Placas coronarias en segmento tratado, n	271	257	<0.001
GMCF <65 µm dentro de segmento tratado, n (%)	153 (56.5)	43 (16.7)	
GMCF en segmento de referencia (µm), media ± S	82.77 ± 39.72	121.02 ± 96.78	0.336
Placas coronarias en segmento de referencia, n	52	79	0.770
GMCF <65 µm en segmento de referencia, n (%)	29 (55.8)	42 (53.2)	
<b>Estudio funcional</b>	<b>2017</b>		
<b>VARIABLES ESTUDIADAS</b>	<b>Pre-NTG</b>	<b>Post-NTG</b>	<b>P valor</b>
Área luminal mínima (mm <sup>2</sup> ), media ± S	4.83 ± 1.12	4.82 ± 1.22	0.887
Área luminal media (mm <sup>2</sup> ), media ± S	7.44 ± 1.38	7.55 ± 1.26	0.490
Diámetro luminal medio (mm), media ± S	3.04 ± 0.29	3.07 ± 0.26	0.500
Índice de Excentricidad, media ± S	0.87 ± 0.03	0.87 ± 0.04	0.701
Índice de Asimetría, media ± S	0.38 ± 0.11	0.42 ± 0.12	0.523
Área residual de estenosis (%), media ± S	27.63 ± 16.9	28.07 ± 18.5	0.854

n= Número, NTG= Nitroglicerina, OCT= Tomografía de coherencia óptica, GMCF= Grosor mínimo de capa en fibroateroma, S= Desviación estándar.



Figuras (Figures)  
[Click here to download high resolution image](#)



Anexo 1, Artículo 1, Página 8/8

## **IX-1.2- ARTÍCULO 2:**

### **Fully bioresorption of an Absorb bioresorbable vascular scaffold after scaffold restenosis**

Autores: Goncalves-Ramírez, L. R., Gutiérrez, H., Rojas, P., Cortés, C., Serrador, A., Ramos, B., Toro, J., Amat-Santos, I. J., San Román, J. A.

Cardiol J. 2019. Volume 26, Issue 2, Pages 209-211.

DOI: 10.5603/CJ.2019.0047

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31032876/>

**Fully bioresorption of an Absorb BVS after scaffold restenosis.**

Luis Renier Goncalves-Ramírez, MD<sup>1</sup>; Hipólito Gutiérrez, MD<sup>1,2</sup>; Paol Rojas, MD<sup>1</sup>; Carlos Cortés, MD<sup>1</sup>; Ana Serrador, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Benigno Ramos, MD<sup>1</sup>; Jairo Toro, MD<sup>1</sup>; Ignacio J. Amat-Santos, MD, PhD<sup>1,2</sup>; José A. San Román, MD, PhD<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>CIBERCV, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain.

<sup>2</sup>Institute of Heart Sciences, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain.

**Short title:** Bioresorption after scaffold restenosis.

**Word count:** 598

**Financial sources and conflicts of interest:** Nothing.

**Corresponding Author:**

Luis Renier Goncalves- Ramírez, MD.

Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR).

Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain.

Ramón y Cajal 3. 47005. Valladolid, Spain.

Telephone: 0034 983 42 00 26. Fax: 0034 983 25 53 05.

e-mail: [luisrenier@hotmail.com](mailto:luisrenier@hotmail.com)

A 72-year-old man with hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus and atrial fibrillation underwent coronary angiography due to unstable angina in 2012 which showed two-vessel disease. Mid left anterior descending (LAD) and distal right coronary artery (RCA) were treated with 3x28 mm and 2.5x18 mm bioresorbable vascular scaffolds respectively (Absorb BVS, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Pre-dilatation and high pressure post-dilatation were performed with non-compliant balloons in both cases. Final result was evaluated with optical coherence tomography (OCT) that showed an optimal result in LAD and a short segment of mild under-expansion in RCA (Figure 1, Panel A-1.1, A-1.2, A-1.3). Patient was discharged 4 days later on dual antiplatelet therapy, betablockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins.

6 months later, the patient was readmitted due to a new episode of unstable angina. A new coronary catheterization showed a restenosis of the distal RCA scaffold, without restenosis of the LAD BVS or any other coronary lesion. BVS restenosis was pre-dilated with an AngioSculpt balloon (AngioScore, CA, USA); then, a 2.5x28 mm everolimus-eluting stent (Xience, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) was implanted. An OCT analysis was performed before and after drug-eluting stent (DES) implantation and showed that the restenosis was located at the zone of initial under-expansion (Figure 1, Panel A-2.1, A-2.2, A-2.3).

The patient underwent left atrial appendage closure and pacemaker implantation in 2014. In 2017, he was again readmitted in our hospital complaining of dyspnoea and atypical chest pain. Due to his past medical history, he underwent a new coronary catheterization in order to discard a new restenosis or coronary lesion. There was no evidence of new lesions or restenosis after coronary angiography, so a new OCT analysis was performed over the scaffolded segments of RCA and LAD.



Absorb BVS were completely reabsorbed both in LAD and RCA. The so-called “golden tube pattern” was observed in LAD due to similar features of neointima area and underlying tissue in OCT image (Figure 1, Panel B-3.1, B-3.2, B-3.3). On the other hand, this pattern was not seen in RCA because of the previously implanted DES. In this case and thanks to BVS bioresorption, RCA looked like a common stented artery evaluated by OCT after metallic stent endothelialization (Figure 1, Panel A-3.1, A-3.2, A-3.3).

Absorb BVS was one of the first bioresorbable scaffolds to be developed and it was ready to be used in most European countries in 2012.<sup>(1)</sup> First studies showed good long-term outcomes with this device,<sup>(2-4)</sup> but safety has been questioned recently. In this regard, different long-term follow-up trials suggest that BVS is associated with a higher incidence of thrombosis and myocardial infarction.<sup>(5-8)</sup> However, these adverse results may be related to an improper implantation technique.<sup>(9,10)</sup> In this context, intensive research is ongoing worldwide to clarify the importance of implantation technique in long-term results of this scaffold in the real world. Nonetheless, there is not information enough about BVS bioresorption besides ABSORB studies. BVS bioresorption has only been demonstrated in vivo by OCT after long-term follow-up in cohort A and B of the ABSORB studies.<sup>(4,11-14)</sup> In this case, OCT findings after 5-year follow-up of a real-life patient previously treated with Absorb BVS and complicated with early scaffold restenosis of one of them showed full resorption of both BVS.

In summary, fully bioresorption of Absorb BVS was found at 5-year follow-up in both scaffolded arteries, regardless of in-BVS restenosis. After scaffold resorption, the so-called “golden tube pattern” was observed in LAD while this pattern was not seen in RCA because of the previously implanted DES. In this context, DES implantation is a good therapeutic option for BVS restenosis.

#### REFERENCES:

1. Byrne RA, Stefanini GF, Capodanno D, Onuma Y, Baumbach A, Escaned J, et al. Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary. *EuroIntervention*. 2017.
2. Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, Webster M, Nieman K, Garcia-Garcia HM, et al. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(10):999-1009.
3. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373(9667):897-910.
4. Simsek C, Karanasos A, Magro M, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Regar E, et al. Long-term invasive follow-up of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: five-year results of multiple invasive imaging modalities. *EuroIntervention*. 2016;11(9):996-1003.
5. Brugaletta S, Gori T, Low AF, Tousek P, Pinar E, Gomez-Lara J, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of a propensity score matching comparison: the BVS-EXAMINATION Study (bioresorbable vascular scaffold-a clinical evaluation of everolimus eluting coronary stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt B):189-97.
6. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1905-15.

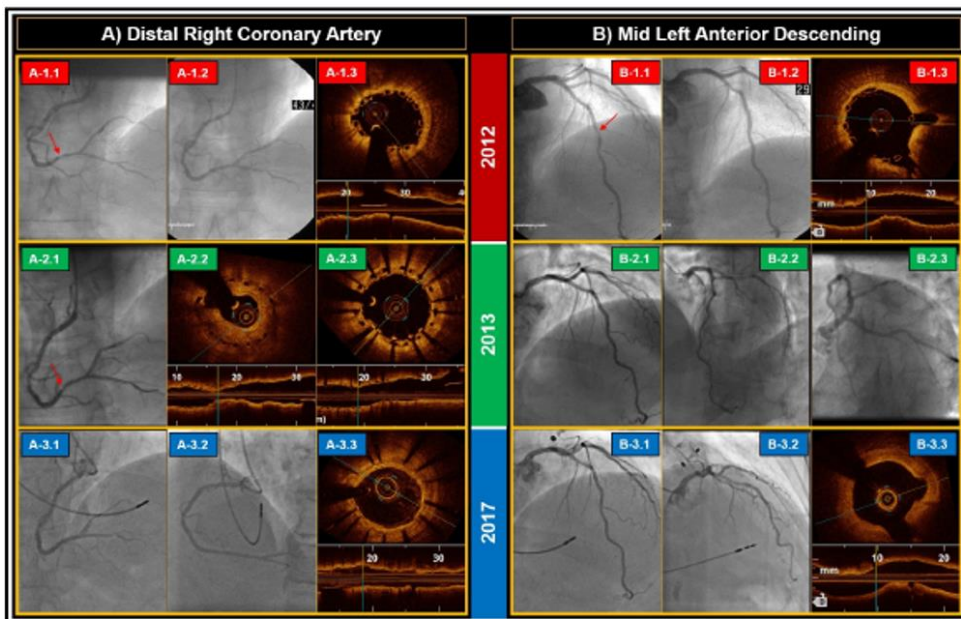
7. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):43-54.
8. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, AJ II, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2319-28.
9. Bangalore S, Toklu B, Bhatt DL. Outcomes with bioabsorbable vascular scaffolds versus everolimus eluting stents: Insights from randomized trials. *Int J Cardiol*. 2016;212:214-22.
10. Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10025):1277-89.
11. Karanasos A, Simsek C, Gnanadesigan M, van Ditzhuijzen NS, Freire R, Dijkstra J, et al. OCT assessment of the long-term vascular healing response 5 years after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):2343-56.
12. Karanasos A, Simsek C, Serruys P, Ligthart J, Witberg K, van Geuns RJ, et al. Five-year optical coherence tomography follow-up of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: changing the paradigm of coronary stenting? *Circulation*. 2012;126(7):e89-91.
13. Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Muramatsu T, van Geuns RJ, de Bruyne B, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention*. 2014;9(11):1271-84.

14. Suwannasom P, Sotomi Y, Asano T, Koon JN, Tateishi H, Zeng Y, et al. Change in lumen eccentricity and asymmetry after treatment with Absorb bioresorbable vascular scaffolds in the ABSORB cohort B trial: a five-year serial optical coherence tomography imaging study. *EuroIntervention*. 2017;12(18):e2244-e52.

**FIGURE LEGEND:**

**Figure 1:** Coronary angiography and optical coherence tomography (OCT) findings after scaffolds implantation. **Panel A** shows right coronary artery (RCA): A-1.1 shows a severe lesion of distal RCA (red arrow); A-1.2 shows result after scaffold implantation; A-1.3 shows under-expanded Absorb by OCT. A-2.1 shows a severe in-BVS restenosis in distal RCA (red arrow); A-2.2 and A-2.3 show OCT findings before and after restenosis treatment with DES implantation. A-3.1, A-3.2 and A-3.3 show angiography and OCT findings at 5-years follow-up. **Panel B** shows left anterior descending (LAD): B-1.1 shows severe lesion of mid LAD (red arrow); B-1.2 shows result after scaffold implantation; B-1.3 shows normal position of the scaffold by OCT. B-2.1, B-2.2 and B-2.3 show normal coronary angiography without BVS restenosis in 2013. B-3.1, B-3.2 and B-3.3 show angiography and OCT findings at 5-years follow-up





Anexo 1, Artículo 2, Página 7/7

### **IX-1.3- ARTÍCULO 3:**

#### **Coronary Vasoreactivity after Complete Bioresorption of Absorb BVS at 5-Year Follow-Up**

Autores: Goncalves-Ramírez, L. R., Gutiérrez, H., Julca, F., Amado Escañuela, M. G., Varvaro, G., Amat-Santos, I.

Arq Bras Cardiol. 2021. Volume 116, Issue 2 suppl 1, Pages 8-11.

DOI: 10.36660/abc.20190783

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33566995/>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Carlos Eduardo Rochitte

Editor in Chief, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Editorial Department.

Dear Editor,

We are grateful to submit for its consideration to publication as "Case Report" in Arquivos Brasileiros de Cardiologia, our clinical case entitled:

**Coronary vasoreactivity after complete bioresorption of**

**Absorb BVS at 5-year follow-up.**

As you know, Absorb BVS was one of the first bioresorbable vascular scaffolds to be developed for the treatment of coronary artery disease and it has been available since 2012. There is little real-world data regarding morphological and functional changes of coronary arteries at long-term post-BVS implantation. We studied a patient by coronary angiography and optical coherence tomography (OCT) at baseline and 5-year follow up. A signal-rich layer was seen by OCT in the scaffolded segment due to complete bioresorption of the BVS. Finally, coronary vasoreactivity was assessed with intracoronary acetylcholine and nitroglycerine. Repeated angiography and OCT confirmed coronary vasoreactivity.

All authors have read and approved the sending of this manuscript to Arquivos Brasileiros de Cardiologia. All authors have contributed to development of this manuscript. This manuscript has not been previously published to another journal.

The institution received a non-conditional grant from Abbott Vascular for REPARA and REPARA-QALY studies.

Thank very much for considering our paper for publication. I look forward to hearing from you.

Luis Renier Goncalves-Ramirez, MD.

Cardiology, Hospital Universitario de León. Altos de Nava s/n. 24071. León. Spain.

Telephone: 0034 987 23 74 00. Fax: 0034 987 23 33 22. e-mail: luisrenier@hotmail.com

**INTRODUCTION:**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Bioresorbable coronary scaffolds have been designed to prevent long-term complications related to permanent implantation of metallic stents. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS; Abbott Vascular, Santa Clara, California) was one of the first bioresorbable vascular scaffolds (BVS) to be developed. Absorb BVS is a backbone of Poly-L-lactic acid coated with Poly-DL-lactic polymer, which elutes antiproliferative drug everolimus <sup>(1)</sup>. BVS received CE Mark for the treatment of coronary artery disease in January 2011 and it was marketed in most European countries by 2012 <sup>(2)</sup>. Although good outcomes were initially described <sup>(3,4)</sup>, recent studies have questioned the safety of the device, suggesting a higher incidence of thrombosis and myocardial infarction <sup>(5-6)</sup>. Beyond this, structural and functional recovery of scaffolded coronary segments after BVS resorption has not been systematically searched in a consecutive real-world series <sup>(7)</sup>. We describe a case of a patient who was studied by coronary angiography, optical coherence tomography (OCT) and coronary vasoreactivity test 5-year after BVS implantation.

**CASE REPORT:**

42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

A 39-year-old man, ex-smoker, presented with atypical chest pain and non-conclusive ischemia test. Past history included a ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) 5 years ago, in relation to a single-vessel disease treated with a 3.5x28mm Absorb BVS into mid left anterior descending (LAD). Now, the patient underwent a new coronary catheterization and there was no evidence of new lesions or restenosis. Then, an optical coherence tomography (OCT) was performed over the scaffolded segment of LAD showing fully reabsorbed Absorb BVS with development of a well-organized neointimal layer (Figure-1, Video-1).



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Coronary vasoreactivity was assessed with administration of intracoronary acetylcholine. Incremental bolus of acetylcholine were infused (2 $\mu$ g-20 $\mu$ g-100 $\mu$ g) during 3 minutes each followed by electrocardiographic, hemodynamic, angiographic and OCT evaluation of the functional response. At peak dose of acetylcholine the patient developed chest pain and LAD spasm -including the scaffolded segment- as observed by both, angiography and OCT (Figure-2). Finally, an intracoronary bolus (200 $\mu$ g) of nitroglycerin was administered in order to relieve coronary spasm and symptoms. Repeated angiography and OCT confirmed the vasodilator response (video-2).

#### DISCUSSION:

BVS technologies are currently in the spotlight worldwide due to a higher than expected rate of long-term adverse events and growing questions regarding the full resorption of the device <sup>(8)</sup>. Moreover, evidence-based data of long-term functional outcomes of the vessels treated with BVS are still scarce <sup>(9)</sup>. Indeed, whether *in vivo* normal vasomotion is recovered or not remains unanswered.

To the best of our knowledge, this is the first case that shows both morphological and functional recovery of scaffolded coronary segments after 5-year of Absorb BVS implantation in a real-life patient. As it has been previously described, Absorb BVS is finally reabsorbed by the vessel 5-year after implantation, with a development of a signal-rich layer seen by OCT into the scaffolded segment, which corresponds to neointima and underlying tissue <sup>(9,10)</sup>. On the other hand, paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine and corrected by nitroglycerin adds unique information regarding functional recovery of scaffolded coronary arteries, suggesting that the endothelial from the neointima is sensitive to chemical stimuli but might present paradoxical response in certain cases.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### CONCLUSION:

Fully resorption of Absorb BVS was found at 5-year follow-up. After scaffold resorption, there seems to be an adequate healing process of the vascular endothelium with restoration of the morphological and functional properties.

### REFERENCES:

- 1) Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371(9616):899-907.
- 2) Byrne RA, Stefanini GF, Capodanno D, Onuma Y, Baumbach A, Escaned J, et al. Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary. *EuroIntervention*. 2017.
- 3) Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373(9667):897-910.
- 4) Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, Webster M, Nieman K, Garcia-Garcia HM, et al. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(10):999-1009.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

5) Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1905-15.

6) Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):43-54.

7) Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Muramatsu T, van Geuns RJ, de Bruyne B, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24, 36 months. *EuroIntervention*. 2014;9(11):1271-84.

8) Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388(10059):2479-91.

9) Goncalves-Ramírez LR, Gutiérrez H, Cortés C, Gómez I, San Román JA, Amat-Santos JJ. Functional and structural coronary recovery at the 5-year follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation. An optical coherence tomography analysis. *RevEspCardiol*. 2019;72(4):357-359

10) Goncalves-Ramírez LR, Gutiérrez H, Rojas P, Cortés C, Serrador A, Ramos B, et al. Fully bioresorption of an Absorb bioresorbable vascular scaffold after scaffold restenosis. *Cardiol J*. 2019;26(2):209-211.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**LEGENDS:**

**Figure-1:** (A, B, C) Absorb-BVS implantation time-point by OCT. (A', B', C') OCT findings at 5-year follow-up (same cross-section). White arrows point radiopaque markers of scaffolds.

**Figure-2:** (A, B, C) Baseline images obtained by angiography and OCT. (A', B', C') Angiography and OCT findings at the same cross-section after maximum dose of acetylcholine.

Colour arrows point side-branches before and after testing.

For Review Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

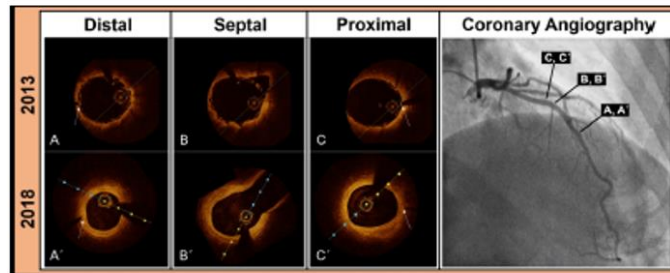


Figure-1: (A, B, C) Absorb-BVS implantation time-point by OCT. (A', B', C') OCT findings at 5-year follow-up (same cross-section). White arrows point radiopaque markers of scaffolds.

106x42mm (300 x 300 DPI)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

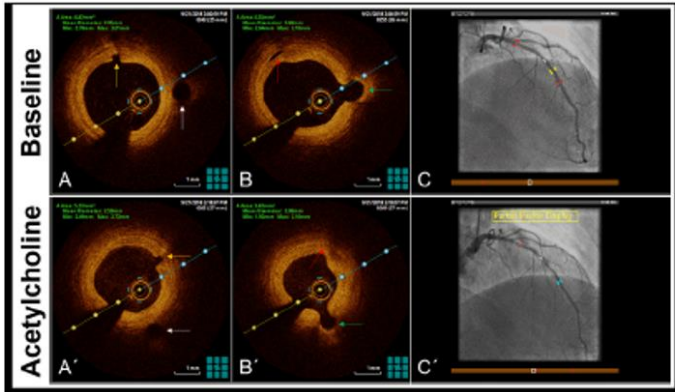


Figure-2: (A, B, C) Baseline images obtained by angiography and OCT. (A', B', C') Angiography and OCT findings at the same cross-section after maximum dose of acetylcholine. Colour arrows point side-branches before and after testing.

71x41mm (300 x 300 DPI)

#### **IX-1.4- ARTÍCULO 4:**

##### **Long-Term Intracoronary Structural and Vasomotor Assessment of the ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold**

Autores: Altisent, O. A., Goncalves-Ramírez, L. R., Fernández, L., Vilades, D., Gutiérrez, E., Mitomo, S., Latib, A., Córdoba-Soriano, J. G., Adelino, R., Amat-Santos, I., Muñoz, J. F., Elizaga, J., Bezzera, H., Pereira, G. T. R., Pérez de Prado, A., Carrillo, X, Fernández-Nofrerias, E., Vilalta, V., Rodríguez-Leor, O., Llibre, C., Fadeuilhe, E., Trujillo, A., Mauri, J., de la Torre Hernández, J. M., Bayes-Genis, A., Puri, R.

Am J Cardiol. 2022.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.12.037

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35058053/>



## Long-Term Intracoronary Structural and Vasomotor Assessment of the ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold

Q1

Q2

Omar Abdul-Jawad Altisent, MD, PhD<sup>a,\*</sup>, Luis Renier Goncalves-Ramírez, MD<sup>b,c</sup>, Leticia Fernández, MD<sup>d</sup>, David Viladés, MD<sup>e</sup>, Enrique Gutiérrez, MD, PhD<sup>f</sup>, Satoru Mitomo, MD<sup>g,h</sup>, Azeem Latib, MD<sup>i</sup>, Juan Gabriel Córdoba-Soriano, MD<sup>j</sup>, Raquel Adeliño, MD<sup>a</sup>, Ignacio Amat-Santos, MD, PhD<sup>b</sup>, Juan Francisco Muñoz, MD<sup>d</sup>, Jaime Elízaga, MD, PhD<sup>f</sup>, Hiram Bezzera, MD, PhD<sup>k</sup>, Gabriel Tensol Rodrigues Pereira, MD<sup>l</sup>, Armando Pérez de Prado, MD, PhD<sup>c</sup>, Xavier Carrillo, MD, PhD<sup>a</sup>, Eduard Fernández-Nofrerías, MD<sup>a</sup>, Victoria Vilalta, MD<sup>a</sup>, Oriol Rodríguez-Leor, MD, PhD<sup>a</sup>, Cinta Llibre, MD<sup>a</sup>, Edgar Fadeuilhe, MD<sup>a</sup>, Aaron Trujillo, MD<sup>a</sup>, Josepa Mauri, MD, PhD<sup>a</sup>, Jose M. de la Torre Hernández, MD, PhD<sup>m</sup>, Antoni Bayes-Genís, MD, PhD<sup>a</sup>, and Rishi Puri, MBBS, PhD<sup>n,#</sup>

Q3

We systematically categorized the longer-term ( $\geq 3$  years) structural and functional characteristics of the ABSORB bioresorbable vascular scaffold (BVS) using optical coherence tomography imaging and coronary vasomotor reactivity testing and further compared the functional characteristics of BVS stented versus remote coronary segments. A total of 92 patients (mean age  $56.4 \pm 9.7$  years, 22.8% women) who underwent percutaneous coronary intervention (76% with acute coronary syndrome) using the ABSORB BVS (112 lesions) were included. Optical coherence tomography analysis (38,790 visible struts) comprised in-segment quantitative lumen/plaque and semiquantitative plaque composition analysis of the neointimal pattern. Epicardial endothelium-dependent and-independent vasomotion was defined as any vasodilatation at low/intermediate intracoronary dose of acetylcholine (ACh) and nitroglycerine, assessed using quantitative coronary angiography. At a median time of 3.2 years follow-up, 79.8% of BVS segments still demonstrated visible struts with a predominant neointimal fibrotic healing pattern in 84% of BVS segments, with 99.5% of struts demonstrating coverage with apposition. Compared with remote segments, BVS segments demonstrated less endothelium-dependent vasodilatation at low ( $p = 0.06$ ) and intermediate ACh doses ( $p = 0.04$ ). Hypertension, longer time interval from index percutaneous coronary intervention, and the degree of in-BVS segment neointimal volume ( $p < 0.03$  for all) were each independently associated with abnormal BVS endothelium-dependent vasomotor function. Endothelium-independent function was more likely preserved in non-BVS (remote) segments compared with BVS segments ( $p = 0.06$ ). In conclusion, at 3+ years post-ABSORB BVS insertion, the rate of complete scaffold resorption was low and residual strut presence was high, with a dominant fibrous healing response contributing toward neointimal hyperplasia and endothelium-dependent and-independent vasomotor dysfunction. © 2021 Published by Elsevier Inc. (Am J Cardiol 2021;00:1–9)

Q4

The everolimus-eluting ABSORB bioresorbable scaffold (BVS) (Abbott Vascular, Santa Clara, California) emerged as a potential revolution in the field of percutaneous coronary intervention (PCI).<sup>1</sup> The theoretic bioresorbable properties of these vascular scaffolds were touted to provide superior clinical and physiologic results at midterm

onwards compared with metallic drug-eluting stents (DESs).<sup>2</sup> However, negative data emerged concerning the long-term results after BVS implantation,<sup>3–5</sup> culminating in its market withdrawal by Abbott Vascular. Many questions remain unresolved regarding optimizing the safety, healing response, and longer-term performance of the

<sup>a</sup>Gemans Trias I Pujol University Hospital, CIBERCV, Badalona, Spain; <sup>b</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, CIBERCV, Valladolid, Spain; <sup>c</sup>Hospital Universitario de León, León, Spain; <sup>d</sup>Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, Spain; <sup>e</sup>Clinica Creu Blanca, Barcelona, Spain; <sup>f</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid, Spain; <sup>g</sup>Hospital San Raffaele, Milano, Italy; <sup>h</sup>Interventional Cardiology Unit, New Tokyo Hospital, Chiba, Japan; <sup>i</sup>Division of Cardiology, Montefiore Medical Center, New York, New York; <sup>j</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain; <sup>k</sup>University of South Florida, Tampa, Florida; <sup>l</sup>University Hospitals, Cleveland, Ohio; <sup>m</sup>Hospital

Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain; and <sup>n</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. Manuscript received October 31, 2021; revised manuscript received and accepted December 20, 2021.

See page 7 for disclosure information.

\*Corresponding author: Tel: 34 93 4978989; fax: +34 93 4978988.

#Corresponding author: Tel: +1 216 444 6731; fax: +1 216 445 6173.

E-mail addresses: oabuljawadaltisent@gmail.com (O.A.-J. Altisent), purir@ccf.org (R. Puri).



131 ABSORB BVS in humans. Whether the touted concept  
132 of “zero-to-minimal structural footprint with preserved  
133 physiology” represents a true phenomenon remains unan-  
134 swered.<sup>6-11</sup> In this context, we systematically characterized  
135 the longer-term ( $\geq 3$  years) healing response of the  
136 ABSORB BVS using intracoronary (IC) optical coherence  
137 tomography (OCT). We further assessed the epicardial  
138 endothelium-dependent and-independent vasomotor prop-  
139 erties of the BVS segment along with a remote noninterv-  
140 ened segment to gain a true appreciation of the structural  
141 and functional properties of “healed” BVS segments.

#### 142 Methods

143 We undertook a prospective observational multicenter  
144 OCT study, evaluating consecutive patients with a previous  
145 first or second generation of ABSORB BVS implanted and  
146 with  $\geq 3$  to 5-year follow-up from 7 centers in Spain and  
147 Italy (Online Data Supplements). Patients with previous  
148 PCI within the culprit artery/segment where the scaffold  
149 was implanted or patients with a contraindication for coro-  
150 nary angiography with IC acetylcholine (ACh) testing were  
151 excluded from potential enrollment. Per protocol, patients  
152 underwent coronary angiogram, IC OCT, and coronary  
153 vasomotor reactivity testing at  $\geq 3$  to 5-year from the index  
154 PCI (ABSORB BVS implantation procedure). In total,  
155 92 patients were enrolled. Details of the ABSORB BVS  
156 have been previously described.<sup>1</sup>

157 Imaging end points comprised angiographic assessment  
158 with quantitative coronary assessment (QCA) of the BVS  
159 segment, peristented segments and a remote/nonstented seg-  
160 ment (from either a different vessel or at least 30 mm away  
161 from the closest peristented segment), coronary vasomotion  
162 assessment with both endothelium-dependent and-indepen-  
163 dent stimuli, and a detailed OCT structural analysis of the  
164 BVS segment and peristented segments. Coronary angiogra-  
165 phies were performed by way of the radial or femoral  
166 approach accordingly with standards of care of each center.  
167 Per protocol, all vasodilators were stopped 24 hours before  
168 coronary assessment. All imaging analyses (QCA and  
169 OCT) were centrally undertaken at the Atherosclerosis  
170 Imaging Core Laboratory of the Cleveland Clinic Coordi-  
171 nating Center for Clinical Research (C5R) using dedicated  
172 imaging analysis software.

173 QCA analysis was performed in the treated segment  
174 (BVS stented segment), the periscaffold segments (defined  
175 by a length of 5 mm proximal and distal to each scaffold  
176 edge), and in a remote “healthy” segment (as described  
177 above). All patients at 3 to 5 years post-BVS ( $n=92$ ;  
178 arteries = 102; lesions = 112) had evaluable angiographic  
179 follow-up (100%) analyzed by QCA.

180 Endothelium-dependent coronary vasomotion was  
181 assessed with the use of progressive ACh doses until vaso-  
182 constriction was evident or maximum dose was achieved  
183 (2, 20 and 100  $\mu\text{g}$  for left coronary artery; only 1 adminis-  
184 tration of 80  $\mu\text{g}$  for right coronary artery).<sup>12</sup> ACh was  
185 administered by way of direct IC infusion over for  
186 3 minutes. Endothelium-independent coronary vasomotion  
187 was assessed by the administration of 200  $\mu\text{g}$  of IC nitro-  
188 glycerin (NTG). Change in the minimum luminal diameter  
189 (MLD) before and after IC drug administration was

190 assessed by way of QCA within 4 distinct segments (remote  
191 “healthy” segment [defined previously], in scaffold seg-  
192 ment, and 5 mm proximal and distal to the scaffold edge).  
193 Vasomotion assessment was undertaken in all patients  
194 except 6 who were excluded from this analysis because of  
195 severe intrascaffold restenosis ( $n=5$ ) or severe left main  
196 stenosis ( $n=1$ ).

197 Intravascular OCT imaging was performed using Four-  
198 ier-Domain OCT with either the Abbott or Terumo OCT  
199 systems. Follow-up OCT analysis was available in all but  
200 2 patients ( $n=90$  patients,  $n=99$  arteries). To evaluate for  
201 the presence of scaffold disruption, cross-sectional analy-  
202 sis was performed at each 0.4 mm increment within the  
203 stented segment and every 1 mm within the peristented seg-  
204 ments (total cross sections analyzed = 7,263). Strut-level  
205 analysis included strut visibility, strut coverage, struts  
206 apposition, and neointimal thickness (NIT). Because the  
207 ABSORB BVS strut thickness is approximately 150  $\mu\text{m}$ ,  
208 a strut was considered covered whenever the thickness of  
209 the coverage was above this threshold value. Strut discon-  
210 tinuity was considered when 2 struts overhung each other  
211 in the same angular sector of the luminal perimeter, with  
212 or without malapposition, or if there was an isolated strut  
213 (s) located more or less at the center of the vessel without  
214 obvious connection with other surrounding struts in  
215 2-dimensional OCT. Lesion-level cross-sectional analysis  
216 included assessing reference luminal area, scaffold  
217 luminal area, neointimal area, and luminal area stenosis.  
218 Furthermore, in peristrut low-intensity (PLI) signals, evi-  
219 dence of scaffold dismantling, the neointimal pattern  
220 (semi-quantitative tissue compositional scores based on a  
221 circumferential arc score of 1 to 4 of the degree of normal,  
222 fibrotic, lipidic, or calcified tissue) was assessed within  
223 each BVS segment.<sup>11,13</sup> The Online Supplemental Mate-  
224 rial contains a detailed description of the core-laboratory  
225 assessment of those OCT findings. All studies were per-  
226 formed in accordance with the local ethics committee, and  
227 all patients signed informed consent forms before their  
228 procedures.

229 Descriptive data are presented as mean (SD) or median  
230 (quartile 1 to quartile 3) depending on variable distribution.  
231 Categorical variables are described as frequencies and per-  
232 centages. We assessed the within coronary segment changes  
233 in minimal luminal diameter ( $\Delta\text{MLD}$  in reference to base-  
234 line) after administration of ACh and NTG with mixed  
235 regression analysis. Because of different hierarchical levels  
236 of nesting (center, patient identification, and lesions), the  
237 model included study center as covariate and random inter-  
238 cept on patient identification with random coefficient on  
239 pharmacologic interventions. For the latter, unstructured  
240 covariance was used. All contrasts were adjusted for multi-  
241 ple comparisons using Sidak procedure. As criteria for vari-  
242 able selection, this model included variables with a  $p < 0.2$   
243 in univariate analysis in addition to baseline MLD values  
244 (under no-drug effect), center, age, and gender which were  
245 forced independently of their  $p$  value. The final model  
246 included: center, age, gender, hypertension, artery treated,  
247 unstable angina pectoris/acute coronary syndrome PCI indi-  
248 cation, baseline MLD, and follow-up time (time between  
249 original BVS PCI procedure and follow-up angiography/  
250 OCT/vasomotor testing).

Changes in MLD between segments among the same dose of ACh or NTG were also evaluated. This mixed model included the same set of covariates that were used in the within segment analysis and similar random effects. Here we evaluated changes in MLD between remote and BVS segments and remote and peri-BVS segments at low and intermediate ACh doses (2 and 20  $\mu\text{g}$ ) and after IC NTG (200  $\mu\text{g}$ ).

We assessed the independent predictors of normal endothelial function in the BVS segment using logistic regression analysis. For this analysis, normal endothelial function was defined as vasodilatation ( $\Delta\text{MLD} > 0$ ) induced at low or intermediate ACh doses. This model included age, gender, cardiovascular risk factors, type of coronary syndrome (stable vs unstable), follow-up time, and the OCT characteristics (type of plaque, and % of volume obstruction). A similar model accounting for patients with complete healing (nonvisible struts by OCT) versus noncomplete healing is also presented in the Online Supplemental Data.

A sensitivity analysis comparing patients with complete healing versus patients with noncomplete healing was undertaken. Changes in MLD between segments with the same dose of ACh or NTG were assessed; however, only patients who presented with complete healing (nonvisible struts on OCT) were included (Online Data Supplements).

A 2-sided  $p < 0.05$  was considered statistically significant for all analyses. All analyses were performed with Stata 15.1 (Stata Statistical Software, College Station, Texas) and performed by an independent company (Med-Stats Consulting, Reading, Pennsylvania).

## Results

Baseline characteristics of the 92 included patients are shown in Table 1. Patients were relatively young and with high prevalence of cardiovascular risk factors. The main indication for PCI with a BVS was acute coronary syndrome, and the left anterior descending was the artery most frequently treated. A total of 102 arteries and 112 lesions (127 scaffolds) were analyzed. Follow-up coronary angiography, vasomotor reactivity testing, and OCT were performed at median follow-up time of 3.2 years (interquartile range 3.1 to 3.6 years), with 17 arteries with  $> 4$  years follow-up. A total of 5 arteries (4.9%) revealed severe restenosis and 1 patient had a significant left main stenosis. These patients were excluded from the ACh analysis. Unadjusted QCA-MLD data for each artery segments are presented in Figure 1 and in the Online Supplemental Material.

A multivariable mixed regression analysis of the  $\Delta\text{MLD}$  (from baseline) within each type of coronary segment (remote, proximal persistent, BVS, and distal persistent) after ACh and NTG provocation is presented in Figure 2. All segments except the BVS segment demonstrated a tendency to vasodilate to low dose ACh, particularly the remote segments. The BVS and persistent segments demonstrated endothelium-dependent vasoconstriction to a moderate ACh dose, whereas all the segments demonstrated vasoconstriction after a high ACh dose. The remote and proximal persistent segments demonstrated preserved endothelium-independent vasodilation after NTG infusion, whereas the BVS and distal persistent segments did not.

Table 1  
Baseline clinical and procedural characteristics

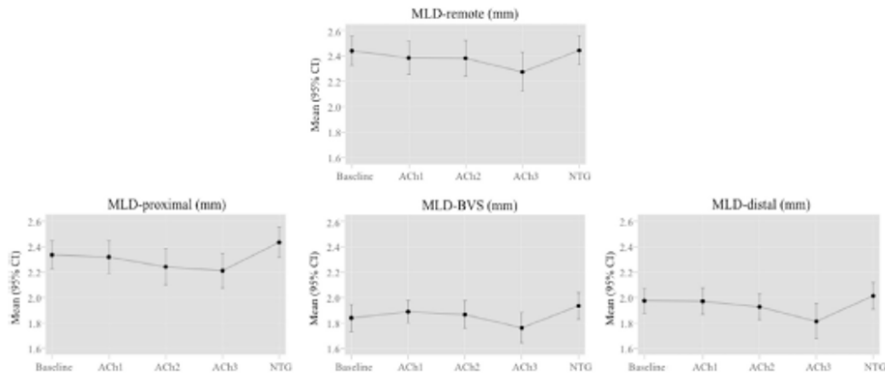
Variables	Total (n=92)
Age (years)	56 $\pm$ 10
Women	21 (23%)
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	28 $\pm$ 4
Smoker	65 (71%)
Diabetes mellitus	14 (15%)
Hypertension	44 (48%)
Hyperlipidemia requiring medication	57 (62%)
Renal dysfunction (creatinine clearance $< 60$ ml/min)	3 (3%)
Prior myocardial infarction	11 (12%)
LVEF (%)	58 $\pm$ 9
Indication	
Stable angina pectoris	22 (24%)
Non-ST elevation myocardial infarction	38 (41%)
ST-elevation myocardial infarction	32 (35%)
Laboratory	
Total cholesterol (mg/dL)	173 $\pm$ 39
LDL-C (mg/dL)	106 $\pm$ 3
HDL-C (mg/dL)	41 $\pm$ 10
Triglycerides (mg/dL)	133 $\pm$ 67
Culprit vessel (n=102 arteries)	
Left anterior descending	58 (57%)
Left circumflex	22 (22%)
Right	22 (22%)
AHA/ACC lesion classification (n=112 lesions)	
A	7 (6%)
B1	47 (42%)
B2	41 (37%)
C	17 (15%)
Procedural details	
Size of implanted BVS (mm)	2.8 $\pm$ 0.4
Maximal pressure at post-dilation (atmospheres)	18 $\pm$ 5
Number of BVS (implanted/artery)	1.3 $\pm$ 0.6
Total BVS length (mm/artery)	2.5 $\pm$ 1.6
Post-procedural therapy	
Aspirin	92 (100%)
Dual antiplatelet therapy	92 (100%)
Statin	79 (86%)

Total population: N=92 patients, N=102 arteries, N=112 lesions. Values as mean  $\pm$  SD or n (%).

AHA = American Heart Association; ACC = American College of Cardiology; BVS = bioresorbable vascular scaffold; HDL-C = high density lipoprotein-cholesterol; LVEF = left ventricular ejection fraction; LDL-C = low density lipoprotein-cholesterol.

A multivariable mixed regression analysis of coronary vasomotion compared between segments at low and intermediate ACh doses, along with NTG is presented in Figure 3. This analysis was performed to reconcile between-segment vasomotor properties, acknowledging the fact that high doses of IC ACh tend to vasoconstrict segments that harbor preserved endothelium-dependent function at low or intermediate doses.<sup>14</sup> Compared with remote segments, BVS segments had a tendency for greater degrees of endothelium-dependent vasoconstriction at low ( $p=0.06$ ) and intermediate ( $p=0.04$ ) ACh doses. These responses remained similar in the sensitivity analysis including only patients demonstrating complete healing on OCT (Online Data Supplement). Similar results with a tendency for greater endothelium-independent vasodilation were observed in remote segments compared with BVS segments ( $p=0.06$ ).





ACh: Acetylcholine; BVS: Bioresorbable Vascular Scaffold; CI: Confident Interval; MLD: Minimum Lumen Diameter;

Figure 1. Coronary minimal luminal diameters per segment type after intracoronary ACh and NTG. Coronary minimal luminal diameter obtained by quantitative coronary angiographic assessment at  $\geq 3$  years after BVS implantation using progressive intracoronary ACh doses (ACh1 2  $\mu\text{g}$ , ACh2 20  $\mu\text{g}$ , ACh3 100 or 80  $\mu\text{g}$  for right coronary artery) and 200  $\mu\text{g}$  of NTG. ACh1 = low ACh dose; ACh2 = intermediate ACh dose; ACh3 = high ACh dose; CI = confident interval.

The OCT data of all evaluated arteries are summarized in Table 2. A total of 79 of 99 arteries (79.8%) still demonstrated visible BVS struts, mainly in patients within the third year-follow-up. Beyond the fourth year of follow-up, only 1 of 17 patients (5.9%) still presented with visible struts. Percentage of arteries with uncovered struts, malapposed struts, thrombus, and strut dismantling (structural discontinuities protruding into the

lumen) were relatively high. Semiquantitative analysis revealed a predominant fibrous healing pattern within the BVS segment in 86% of arteries, with median of 2.30 (interquartile range 1.90 to 2.64) points of fibrous pattern (tissue composition grading score from 0 to 4 where a score of 1 equates to 0° to 90° of the vessel displayed fibrous tissue, a score of 2 equates to 90° to 180° of the vessel demonstrating fibrous tissue, and so on).

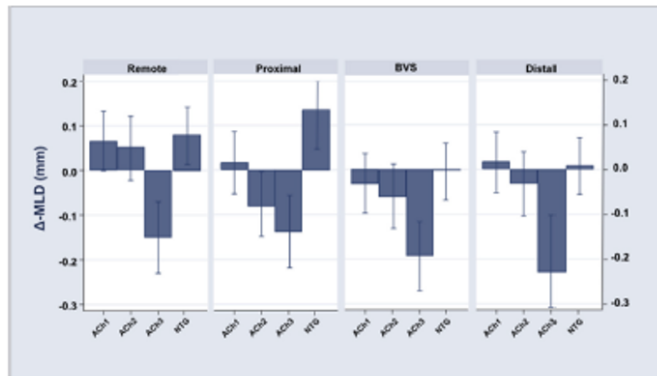


Figure 2. Adjusted mixed regression analysis of minimal luminal diameter within the same arterial segment after intracoronary ACh and NTG. Compared with baseline, high ACh dose induced significant vasoconstriction response across all segments ( $p < 0.01$  for all). Remote: baseline versus ACh1,  $p = 0.06$ ; baseline versus ACh2,  $p = 0.19$ ; baseline versus NTG,  $p = 0.02$ . Proximal: baseline versus ACh1,  $p = 0.65$ ; baseline versus ACh2,  $p = 0.04$ ; baseline versus NTG,  $p < 0.01$ . BVS: baseline versus ACh1,  $p = 0.40$ ; baseline versus ACh2,  $p = 0.12$ ; baseline versus NTG,  $p = 0.94$ . Distal: baseline versus ACh1,  $p = 0.63$ ; baseline versus ACh2,  $p = 0.38$ ; baseline versus NTG,  $p = 0.76$ .  $\Delta$  (in mm) represents the difference in the arterial segmental MLD after each dose of intracoronary drug from its baseline value. Model adjusted by age, gender, hypertension, artery treated, unstable coronary syndrome PCI indication, baseline MLD, follow-up time from index procedure and study center. Patient and ACh doses entered as random effects and random coefficient, respectively. ACh1 = low ACh dose; ACh2 = intermediate ACh dose; ACh3 = high ACh dose.

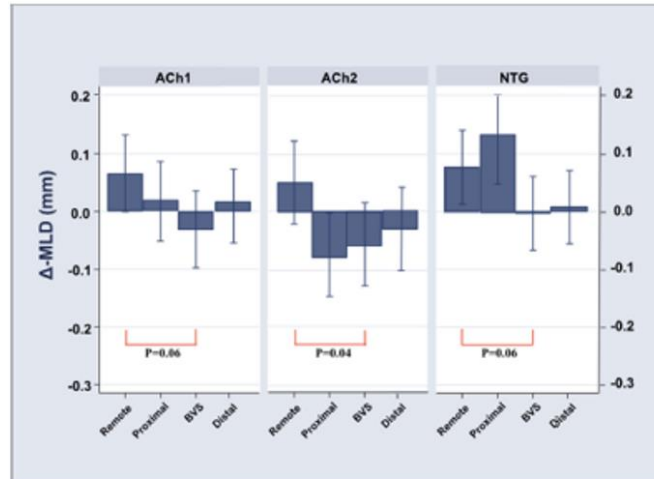


Figure 3. Adjusted mixed regression analysis of minimal luminal diameter between arterial segments at low or intermediate intracoronary ACh doses and after NTG. ACh1: remote versus BVS,  $p=0.06$ ; remote versus proximal,  $p=0.83$ ; remote versus distal,  $p=0.59$ . ACh2: remote versus BVS,  $p=0.04$ ; remote versus proximal,  $p=0.01$ ; remote versus distal,  $p=0.15$ . NTG: remote versus BVS,  $p=0.06$ ; remote versus proximal,  $p=0.17$ ; remote versus distal,  $p=0.11$ .  $\Delta$  (in mm) represents the difference in the arterial segmental MLD after each dose of intracoronary drug from its baseline value. Model adjusted by age, gender, hypertension, artery treated, unstable coronary syndrome PCI indication, baseline MLD, follow-up time from index procedure and study center. Patient and ACh doses entered as random effects and random coefficient, respectively. ACh1 = low ACh dose; ACh2 = intermediate ACh dose; ACh3 = high ACh dose.

A total of 7,263 cross sections were analyzed. Of these, 822 were excluded because of being considered technically inadequate for complete analysis. A total of 38,790 struts were analyzed; of these, 38,615 were covered struts (99.5%). The number of struts uncovered ( $n=122$ ) or malapposed ( $n=53$ ) was relatively low. The median percentage of neointima volume within the BVS segment was 23%.

A multivariable model assessing the predictors of preserved endothelium-dependent vasomotor responses within a BVS segment is presented in Table 3. In a model accounting for the degree of in-BVS segment neointimal volume, its presence, in addition to the presence of systemic hypertension and longer follow-up time from time of BVS implant, each significantly associated with impaired endothelium-dependent responses to either low or moderate ACh dose. In a model accounting for the presence of a fibrous healing pattern, its presence along with longer follow-up time from time of BVS implant (or the presence of complete healing) each independently associated with impaired endothelium-dependent responses to either low or moderate ACh dose (Table 3 and Online Data Supplement).

A multivariable model assessing the predictors of preserved endothelium-independent vasomotion within a BVS segment is presented in Table 4. Irrespective of a model accounting for the degree of neointimal volume obstruction or accounting for the presence of a fibrous healing pattern,

there were no clinical, vessel, or imaging factors that independently associated with a preserved endothelium-independent response to NTG.

#### Discussion

To date, the present analysis represents the largest and most comprehensive invasive structural and functional assessment of the ABSORB BVS at long-term follow-up. At 3+ years post-BVS, the majority of BVS stented segments still demonstrated visible struts with significant neointimal proliferation by way of a predominant fibrous healing pattern. The present findings are seminal in demonstrating that endothelium-dependent and independent vasomotor responses appeared significantly mitigated within BVS segments compared with non-BVS segments within the same patient. The presence of a dominant fibrous pattern of healing reaction within the BVS segment and the degree of neointimal volume were independently associated with impaired endothelium-dependent coronary vasomotion.

Previous ABSORB BVS data published at 1-year follow-up demonstrated a lower incidence of arteries with uncovered or malapposed struts compared with the present analysis (uncovered struts: 1.6 vs 15.2%; malapposed struts: 3.8 vs 8.9%).<sup>15</sup> These discrepancies could be explained by the development of late malapposition, as suggested by the OCT Japan ABSORB trial investigators.<sup>16</sup>

Table 2  
Qualitative and quantitative OCT data

Variables	Total (n=99)
Arteries with struts visible	79 (80%)
Arteries with < 4-year follow-up	82 (83%)
Arteries with < 4-year follow-up with struts non-visible*	7 (9%)
Arteries with uncovered struts <sup>†</sup>	12 (15%)
Arteries with >5% uncovered struts <sup>†</sup>	2 (3%)
Arteries with RUTSS $\geq 30\%$ <sup>†</sup>	7 (9%)
Arteries with malapposition <sup>†</sup>	7 (9%)
Arteries with >5% malapposed struts <sup>†</sup>	1 (1%)
Arteries with thrombus	3 (3%)
Arteries with penstrut low intensity <sup>†</sup>	39 (50%)
Arteries with scaffold dismantling <sup>†</sup>	23 (29%)
Neointima pattern (semi-quantitative, range 0 to 4)	
Normal pattern	0.8±0.6
Fibrous pattern	2.2±0.6
Lipid pattern	0.8±0.5
Calcified pattern	0.2±0.2
Neointima type of plaque (qualitative)	
Artery with predominant normal pattern	6 (6%)
Artery with predominant fibrous pattern	86 (87%)
Artery with predominant lipid pattern	6 (6%)
Artery with predominant calcified pattern	1 (1%)
Lesion-Level OCT data (n=112)	
Scaffold length (mm)	20 (17-30)
Lumen volume (mm <sup>3</sup> )	121 (79-189)
Scaffold volume, (mm <sup>3</sup> )	141 (105-240)
Neointima volume, (mm <sup>3</sup> )	38 (23-57)
Neointima volume obstruction (%)	2.3 (1.8-28)
Malapposition volume, (mm <sup>3</sup> ) <sup>*</sup>	0.0 (0.0-0.02)
Cross-section-level OCT data (n=6,441)	
Reference lumen area (mm <sup>2</sup> )	5.9 (4.5-7.4)
Scaffold lumen area (mm <sup>2</sup> )	
Minimal	3.6 (2.5-4.8)
Mean	5.6 (4.3-6.6)
Scaffold area (mm <sup>2</sup> )	
Minimal	5.5 (4.1-6.4)
Mean	6.9 (5.7-8.1)
Mean neointima area (mm <sup>2</sup> )	1.5 (1.2-2.1)
Lumen area stenosis (%)	21 (16-28)
Mean nonapposition area (mm <sup>2</sup> )	0.0 (0.0-0.01)
Strut-level OCT data (n=38,790)	
Apposed and covered struts per lesion (%) <sup>†</sup>	99 (58-100)
Uncovered struts per lesion (%) <sup>†</sup>	0.0 (0.0-12.3)
Malapposed struts per lesion (%) <sup>†</sup>	0.0 (0.0-5.1)
Neointimal thickness per lesion ( $\mu\text{m}$ )	181 (148-238)

\* Percentage obtained versus total arteries with <4 years follow-up (n=82).

<sup>†</sup> Percentage obtained versus total arteries with visible struts (n=79).

Values as mean  $\pm$  SD or median (interquartile range) or median (range)<sup>†</sup> or n (%).

OCT = optical coherence tomography; RUTSS score = ratio of uncovered to total stent struts per cross section score.

Similar to the process observed with first-generation DES, 1 of the proposed mechanisms involves the BVS scaffold polymer (and/or the reabsorption process) to cause arterial toxicity resulting in acquired/late strut malapposition. At 3 years post-BVS implantation, the transition between a scaffold toward complete absorption passes a critical period.<sup>3</sup> At this point, the uncovered scaffold struts, coupled

with loss of radial force because of the absorption process, may result in the noncovered struts/late-acquired malapposed struts to converge toward the arterial lumen, increasing the risk of strut dismantling and stent thrombosis and/or restenosis (Figure 4).

The present analysis outlined that at 3+ years, ABSORB BVS stented segments demonstrated a reasonable degree of neointimal volume (23% volume obstruction), a mean strut NIT of 181  $\mu\text{m}$ , and a high frequency (49%) of stented arteries demonstrating PLI. The relation between NIT and strut thickness/inflammatory reaction is well established.<sup>17</sup> The greater strut thickness of the ABSORB BVS (around 150  $\mu\text{m}$ ) compared with second/third-generation DES (between 80 and 100  $\mu\text{m}$ ) and/or the chemical reaction of the endothelium to BVS components are plausible explanations of this excessive fibrotic response to ABSORB BVS implantation. PLI corresponds to the presence of a fibrinoid and/or hyaline extracellular protein matrix surrounding the stent struts, reflecting sustained localized inflammation,<sup>18</sup> and another potential cause of the long-term BVS thrombosis observed in previous studies.

The endothelium plays a crucial role in maintaining coronary hemostasis.<sup>19,20</sup> Traditionally, coronary vasomotor reactivity has been assessed by testing the luminal response to ACh.<sup>21</sup> In preserved endothelium-dependent function, low or intermediate dose ACh typically induces vasodilation by inducing nitric oxide release from endothelial cells, whereas impaired endothelium-dependent function is characterized by the lack of vasodilation or vasoconstriction characterized by the direct ACh-induced muscarinic effects upon the vascular smooth muscle cells. A vasoconstrictive response at high ACh doses, however, does not exclude preserved endothelial function.<sup>14</sup> Nevertheless, coronary epicardial vasomotor responses are segmental and depend upon several factors of the vascular segment including atheroma volume, plaque composition, localized endothelial shear stress, and cardiovascular risk factors.<sup>14,22-24</sup> Opposing, heterogeneous vasomotor responses are known to occur within adjacent coronary segments.<sup>23,24</sup> These principles therefore harbor important implications for how vasomotor responses involving BVS segments are to be assessed, which also highlight some limitations of previous attempts at characterizing the endothelial response within BVS stented segments.<sup>11</sup>

The significantly blunted (or impaired) endothelium-dependent and-independent vasomotor responses within ABSORB BVS segments compared with remote segments at low and intermediate ACh doses and NTG, respectively, highlights the localized nonphysiologic milieu within BVS stented segments persisting at longer-term follow-up (Figure 4). The present data do not support the previously touted concept of "preserved coronary physiology" at around 3.2 years post-BVS implantation. The predominant fibrous reaction and/or the in-BVS segment proliferative neointimal response significantly associated with impaired endothelium-dependent vasomotor reactivity. In addition, there were no factors associated with preserved endothelium-independent vasomotion to NTG. These data suggest complete obliteration of endothelial and vascular smooth muscle function, reminiscent of a fibrotic nonreactive vascular



Table 3  
Predictors of normal endothelium-dependent vasomotion within BVS segments

Covariates	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Age (per 10-years)	1.40	0.75 – 2.61	0.29	1.29	0.76 – 2.18	0.34
Women	0.62	0.15 – 2.49	0.50	0.75	0.24 – 2.35	0.62
Diabetes mellitus	0.27	0.03 – 2.23	0.23	0.69	0.16 – 2.97	0.62
Hypertension	0.20	0.05 – 0.76	0.02	0.46	0.16 – 1.31	0.15
*Stable CAD	1.50	0.33 – 6.73	0.60	2.18	0.56 – 8.44	0.26
Follow-up time (per 1-year)	0.08	0.01 – 0.72	0.02	0.41	0.17 – 0.99	0.05
Neointimal volume obstruction (%)	0.28	0.11 – 0.71	>0.01			
Fibrous tissue healing				0.36	0.16 – 0.82	0.02

\*Stable vs. acute coronary syndrome at time of original BVS implantation.

Normal vasomotor responses represent a  $\Delta$ MLD >0 to either ACh low or moderate dose (endothelium-dependent function).

BVS = bioresorbable vascular scaffold; CAD = coronary artery disease; CI = confident interval; MLD = minimum lumen diameter; ACh = acetylcholine.

Table 4  
Predictors of normal endothelium-independent vasomotion within BVS segments

Covariates	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Age, per 10-years	0.85	0.43 – 1.71	0.66	0.83	0.46 – 1.49	0.53
Women	1.11	0.27 – 4.56	0.88	0.86	0.28 – 2.65	0.79
Diabetes mellitus	0.45	0.07 – 2.80	0.39	0.42	0.10 – 1.73	0.23
Hypertension	1.03	0.38 – 3.38	0.96	1.26	0.47 – 3.37	0.64
*Stable CAD	1.97	0.51 – 7.58	0.33	1.30	0.45 – 3.76	0.64
Follow-up time (per 1-year)	0.22	0.03 – 1.45	0.12	0.75	0.36 – 1.56	0.44
Neo-intimal volume obstruction (%)	0.70	0.38 – 1.28	0.25			
Fibrous tissue healing				0.64	0.30 – 1.35	0.24

\*Stable vs. acute coronary syndrome at time of original BVS implantation.

Normal vasomotor responses represent a  $\Delta$ MLD >0 to either ACh low or moderate dose (endothelium-dependent function).

BVS = bioresorbable vascular scaffold; CAD = coronary artery disease; CI = confident interval; MLD = minimum lumen diameter; ACh = acetylcholine.

skeleton (Figure 4). Similar to our results, Koh et al reported an incomplete restoration of vasomotion response to ACh at 4-year after BVS implantation in a nonatherosclerotic swine model.<sup>25,26</sup>

It is conceivable that the blunted in-BVS segment endothelial responses, coupled with the degree of neointimal proliferation, could impact the risk of late-phase thrombosis/restenosis. Of note, this mechanistic explanation is not only based on our imaging and physiologic findings, but it is also supported by the data of the recently published AIDA trial.<sup>27</sup> Additionally, this association is not novel but not trivial, as endothelial dysfunction has been associated with the long-term risk of acute cardiovascular events and with increased risk of developing a solid tumor cancer.<sup>28,29</sup> Implications of these observations upon the optimal antithrombotic strategy in BVS-recipients remain unknown.

The present analysis has implications for all present and future BVS platforms. Based on our observations of the structural and functional properties of healed BVS segments, attention to scaffold design to optimize healing/resorption with minimal neointimal proliferation and inflammatory reaction while promoting local nitric-oxide bioavailability would seem intuitive. Whether such technologies exist or are able to be developed that would rival the emerging and established track record of third-generation DES remains to be seen.

Several caveats of the present analysis require consideration. This is a single-arm observational registry with no

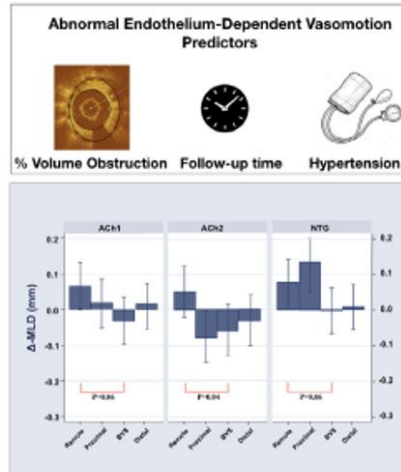
comparison arm with present second/third-generation DES. Although all consecutive patients who were  $\geq 3$  years post-BVS implantation were called and enrolled, only patients without BVS-related events after 3 years post-BVS implantation were included. This could imply a selection bias because only patients with more favorable OCT results would be included. However, this potential bias would unlikely significantly impact the present findings, rather, they would likely reinforce them.

In conclusion, at or beyond 3 years after ABSORB BVS implantation, BVS segments relative to remote nonstented coronary segments demonstrated significantly impaired endothelium-dependent and -independent vasomotor function, coupled with a significant and fibrous tissue dominant neointimal proliferative response with impaired healing and a high proportion of residual struts. These findings may have implications for longer-term antiplatelet therapeutic regimens in BVS recipients as well for where future potential research and development will need to focus regarding the concept of vascular restoration.

#### Disclosures

Dr. Amat-Santos has received a nonconditional grant from Abbott. Dr. Latib is a consultant for Abbott, Boston Scientific, Medtronic, and Philips. The remaining authors have no conflicts of interest to declare.

## QCA Functional Assessment



## OCT Structural Assessment

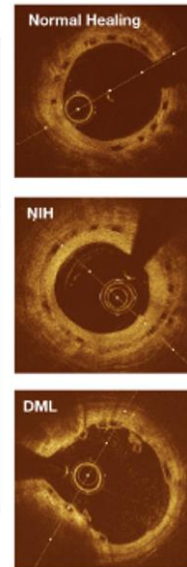


Figure 4. Central figure at 3+ years of follow-up, functional assessment showed abnormal endothelium-dependent and -independent vasomotion within the BVS segment (between arrows) compared with remote healthy segments (between asterisks). The BVS segment demonstrated slight vasoconstriction after low ACh dose, whereas the remote reference segment displayed slight vasodilatation. The BVS segment demonstrated no vasodilatation response to NTG. Structural OCT assessment revealed persistence of visible struts in a large number of patients, with significant NIH, and DML in some. Certain OCT structural findings, such as the percentage of volume obstruction or fibrous plaque composition, and longer follow-time were independently associated with abnormal endothelium-dependent function of the BVS segment. DML = disrupting struts on OCT; NIH = neointimal hyperplasia.

## Q9 Acknowledgment

The authors would like to thank Roman Poliszczuk of the Angio/IVUS Core Laboratory of the Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (CSR) for his contribution toward imaging analysis and Eduardo Núñez of MedStats Consulting & Reading (Pennsylvania) for assisting in the statistical analysis.

## Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.037>.

- Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MWJ, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008;371:899-907.
- Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, Okamura T, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Regar E, Kambori M, Powers JC, Rapoza R, van Beusekom H, van der Giessen W, Virmani R. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after

implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation* 2010;122:2288-2300.

- Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, Van Boven AJ, Domini M, Dudek D, McClean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, de Sousa Almeida M, Campo G, Iñiguez A, Sabaté M, Windecker S, Onuma Y. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial [published correction appears in *Lancet* 2017;389:804] *Lancet* 2016;388:2479-2491.
- Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, Onuma Y, Simonton C, Zhang Z, Stone GW. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet* 2017;390:760-772.
- Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Aikembout EK, Ijsselmuide AJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, Baan J, Vis MM, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS, Investigators AIDA. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med* 2017;376:2319-2328.
- Serruys PW, Katagiri Y, Sotomi Y, Zeng Y, Chevalier B, van der Schaaf RJ, Baumbach A, Strits P, van Mieghem NM, Bortorelli A, Barragan P, Gershlick A, Kornowski R, Macaya C, Ormiston J, Hill J, Lang IM, Egred M, Fajadet J, Lesiak M, Windecker S, Byrne RA, Räber L, van Geuns RJ, Mintz GS, Onuma Y. Arterial remodeling



- after bioresorbable scaffolds and metallic stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:60-74.
7. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, Thuesen L, Smit PC, Chevalier B, McClean D, Koolen J, Windacker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Hebert KM, Rapoza R, Garcia-Garcia HM. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:620-632.
8. Zhang YJ, Iqbal J, Nakatani S, Bouantas CV, Campos CM, Ishibashi Y, Cho YK, Veldhof S, Wang J, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Dudek D, van Geuns RJ, Serruys PW. ABSORB Cohort B Study Investigators. Scaffold and edge vascular response following implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a 3-year serial optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1361-1369.
9. Onuma Y, Serruys PW, Muramatsu T, Nakatani S, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, Christiansen E, Smit PC, Chevalier B, McClean D, Koolen J, Windacker S, Whitbourn R, Meredith I, Garcia-Garcia HM, Veldhof S, Rapoza R, Ormiston JA. Incidence and imaging outcomes of acute scaffold disruption and late structural discontinuity after implantation of the absorb everolimus-eluting fully bioresorbable vascular scaffold: optical coherence tomography assessment in the ABSORB cohort B Total (A Clinical Evaluation of the Bioabsorbable Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1400-1411.
10. Tenekecioglu E, Sotomi Y, Torii R, Bourantas C, Miyazaki Y, Collet C, Crake T, Su S, Onuma Y, Serruys PW. Strut protrusion and shape impact on endothelial shear stress: insights from pre-clinical study comparing mirage and absorb bioresorbable scaffolds. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1313-1322.
11. Gomez-Lan J, Brugaletta S, Ortega-Paz L, Vandelooy B, Moscarella E, Salas M, Romaguera R, Roura G, Ferreira JL, Teruel L, Gracida M, Windacker S, Serruys PW, Gomez-Hospital JA, Sabaté M, Quicior A. Long-term coronary functional assessment of the infarct-related artery treated with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds or everolimus-eluting metallic stents: insights of the TROFI II trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1559-1571.
12. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schäufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intra-coronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 2014;129:1723-1730.
13. Gomez-Lan J, Brugaletta S, Farooq V, Onuma Y, Diletti R, Windacker S, Thuesen L, McClean D, Koolen J, Whitbourn R, Dudek D, Smit PC, Chevalier B, Regar E, Veldhof S, Rapoza R, Ormiston JA, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Head-to-head comparison of the neointimal response between metallic and bioresorbable everolimus-eluting scaffolds using optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1271-1280.
14. Newman CM, Masci A, Hackett DR, el-Tamimi HM, Davies GJ. Response of angiographically normal and atherosclerotic left anterior descending coronary arteries to acetylcholine. *Am J Cardiol* 1990;66:1070-1076.
15. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Tempelin C, Omedè P, Montefusco A, Guagliumi G, Serruys PW, Di Mario C, Kochman J, Quadri G, Biondi-Zoccai G, Lüscher TF, Moretti C, D'Amico M, Gaita F, Stone GW. Optical coherence tomography evaluation of intermediate-term healing of different stent types: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:159-166.
16. Onuma Y, Honda Y, Asano T, Shiomi H, Kozuma K, Ozaki Y, Namiki A, Yasuda S, Ueno T, Ando K, Furuya J, Hanaka KI, Tanabe K, Okada K, Kitahara H, Ono M, Kusano H, Rapoza R, Simonon C, Popma JJ, Stone GW, Fitzgerald PJ, Serruys PW, Kimura T. Randomized comparison between everolimus-eluting bioresorbable scaffold and metallic stent: multimodality imaging through 3 years. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:116-127.
17. Bangalore S, Toklu B, Patel N, Feit F, Stone GW. Newer-generation ultrathin strut drug-eluting stents versus older second-generation thicker strut drug-eluting stents for coronary artery disease. *Circulation* 2018;138:2216-2226.
18. Kuroda K, Otake H, Shinke T, Toba T, Kuroda M, Takahashi H, Terashita D, Uzu K, Kashiwagi D, Nagasawa Y, Nagano Y, Hirata KI. Peri-strut low-intensity area assessed by midterm follow-up optical coherence tomography may predict target lesion revascularisation after everolimus-eluting stent implantation. *EuroIntervention* 2019;14:1751-1759.
19. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:9.
20. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
21. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Padoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-1051.
22. Penny WF, Rockman H, Long J, Bhargava V, Carrigan K, Ibrahim A, Shahbazi R, Ross J Jr, Peterson KL. Heterogeneity of vasomotor response to acetylcholine along the human coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1046-1055.
23. Puri R, Nicholls SJ, Nissen SE, Brennan DM, Andrews J, Liew GY, Nelson AJ, Carbone A, Copus B, Tuzcu EM, Beltrame JF, Worthley SG, Worthley MI. Coronary endothelium-dependent vasoreactivity and atheroma volume in subjects with stable, minimal angiographic disease versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:674-682.
24. Puri R, Nicholls SJ, Brennan DM, Andrews J, King KL, Liew GY, Carbone A, Copus B, Nelson AJ, Kapadia SR, Tuzcu EM, Beltrame JF, Worthley SG, Worthley MI. Left main coronary arterial endothelial function and heterogenous segmental epicardial vasomotor reactivity in vivo: novel insights with intravascular ultrasonography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1270-1280.
25. Koh JS, Gogas BD, Kumar S, Benham JJ, Sur S, Spiliadis N, Kumar A, Giddens DP, Rapoza R, Kereiakes DJ, Stone G, Jo H, Samady H. Very late vasomotor responses and gene expression with bioresorbable scaffolds and metallic drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;98:723-732.
26. Puri R, Leong DP, Nicholls SJ, Liew GY, Nelson AJ, Carbone A, Copus B, Wong DT, Beltrame JF, Worthley SG, Worthley MI. Coronary artery wall shear stress is associated with endothelial dysfunction and expansive arterial remodelling in patients with coronary artery disease. *EuroIntervention* 2015;10:1440-1448.
27. Keekmeijer LSM, Renkens MPL, Tjissen RYG, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout KE, Weeven APJD, Garcia-Garcia HM, Kraak R, Flek JJ, Tjissen JGP, Henriques JFS, de Winter RJ, Wykrzykowska JJ. Long-term clinical outcomes of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting stents: final 5-year results of the AIDA randomized clinical trial [published online August 31, 2021]. *EuroIntervention* doi:10.4244/EIJ-D-21-00419.
28. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003;91:19H-24H.
29. Toya T, Sara JD, Corban MT, Taher R, Godo S, Herrmann J, Lerman LO, Lerman A. Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:608-618.



### **IX-1.5- ARTÍCULO 5:**

#### **Structural and functional evaluation of coronary arteries treated with Absorb bioresorbable vascular scaffold at 5-year follow-up**

Autores: Luis R. Goncalves-Ramírez, Ignacio J. Amat-Santos, Omar Abdul-Jawad Altisent, Hipólito Gutiérrez, Armando Pérez de Prado, Raquel Adeliño, Itziar Gómez, Felipe Fernández-Vázquez, Alberto San Román, Rishi Puri.

The American Journal of Cardiology. 2022.

Aceptado para publicación.

## Structural and Functional Evaluation of Coronary Arteries Treated With ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold at 5-Year Follow-Up

Luis R. Goncalves-Ramírez, MD<sup>a,b,\*</sup>, Ignacio J. Amat-Santos, MD, PhD<sup>a</sup>, Omar Abdul-Jawad Altisent, MD, PhD<sup>c</sup>, Hipólito Gutiérrez, MD<sup>a</sup>, Armando Pérez de Prado, MD, PhD<sup>b</sup>, Raquel Adeliño, MD<sup>c</sup>, Itziar Gómez, MSc<sup>a</sup>, Felipe Fernández-Vázquez, MD, PhD<sup>b</sup>, Alberto San Román, MD, PhD<sup>a</sup>, and Rishi Puri, MBBS, PhD<sup>d</sup>

Although complete bioresorbable vascular scaffold (BVS) resorption has been demonstrated at 5-year follow-up, whether corresponding vasomotor function restoration occurs remains unknown. The objective was to simultaneously assess the structural healing response along with vasomotor responses at 5-year follow-up of BVS implantation. We studied consecutive patients treated with ABSORB-BVS at 5-year follow-up (n = 31), who were recruited from a multicenter registry and were contacted to undergo a research protocol-driven repeat coronary angiogram involving intracoronary optical coherence tomography (OCT) and invasive coronary endothelial function testing. Epicardial endothelium-dependent vasomotion was defined as any vasodilatation after intracoronary acetylcholine (ACh), whereas endothelium-independent vasomotion was defined as any vasodilatation after intracoronary nitroglycerine (NTG), using quantitative coronary angiography. The mean implantation time point was  $60.5 \pm 4.6$  months. OCT imaging demonstrated complete scaffold resorption in all patients. New coronary lesions (stenosis >50%) were found in 5 patients (16.1%), 3 of them underwent ad hoc percutaneous revascularization (9.7%). Intracoronary ACh (27 patients) and NTG testing (30 patients) was performed. Quantitative coronary angiography analysis demonstrated vasoconstriction after ACh administration and lack of response to NTG in BVS segments (mean lumen diameter =  $2.00 \pm 0.61$  mm at baseline vs  $1.74 \pm 0.70$  mm post-ACh,  $p < 0.001$ ;  $2.05 \pm 0.54$  mm at baseline vs  $2.03 \pm 0.50$  mm post-NTG,  $p = 0.69$ ). OCT lumen analysis demonstrated similar vasoconstrictive responses to ACh (mean lumen area =  $5.31 \pm 2.26$  mm<sup>2</sup> at baseline vs  $5.12 \pm 2.55$  mm<sup>2</sup> post-ACh,  $p = 0.007$ ) but had a vasodilatory response to NTG ( $5.96 \pm 2.35$  mm<sup>2</sup> at baseline vs  $6.17 \pm 2.55$  mm<sup>2</sup> post-NTG,  $p < 0.001$ ). In conclusion, complete ABSORB-BVS resorption was demonstrated at 5-year follow-up. However, this healing response was associated with endothelium-dependent vasomotor dysfunction within the BVS segment. © 2022 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2022;00:1–7)

### Introduction

The everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb-BVS; Abbott Vascular, California) was the backbone of poly-L-lactic acid coated with poly-DL-lactic polymer, which eluted everolimus.<sup>1</sup> Although good early outcomes were initially described,<sup>2,3</sup> more recent data have questioned its safety, with higher rates of short-term scaffold thrombosis, myocardial infarction, and target-vessel revascularization.<sup>4–7</sup> Whether these findings relate to the device per se or to suboptimal implantation technique remains contentious, but still lead to the ABSORB-BVS

market withdrawal.<sup>8,9</sup> However, many questions remain unresolved regarding the longer-term performance of the ABSORB-BVS implanted in real-world patients. Although the resorption capacity was demonstrated in some ABSORB-BVS recipients, less is known of whether this healing response correlates with functional restoration of the vessel (theoretical advantage of BVS).<sup>2,3,10–15</sup> Therefore, we characterized coronary structural changes and epicardial vasomotor responses in patients with ABSORB-BVS at 5-year follow-up, using quantitative coronary angiography (QCA) and optical coherence tomography (OCT).

### Methods

Patients were selected from a multicenter registry of consecutive ABSORB-BVS recipients who were  $\geq 3$  years postimplant, who agreed to undergo a follow-up research-protocol intracoronary imaging and vasomotor testing protocol. Patients with a new percutaneous coronary intervention (PCI) within the culprit artery/segment or patients with a contraindication for intracoronary acetylcholine (ACh)

<sup>a</sup>CIBERCVC, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain; <sup>b</sup>Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), León, Spain; <sup>c</sup>CIBERCVC, Germans Trias I Pujol University Hospital, Badalona, Spain; and <sup>d</sup>Cleveland Clinic, Ohio. Manuscript received April 30, 2022; revised manuscript received and accepted July 11, 2022.

CIBERCVC Valladolid received a nonconditional grant from Abbott Vascular (XX, X) for REPARA and REPARA-QALY studies.

See page 6 for disclosure information.

\*Corresponding author; Tel: +34 987 237 400; fax: XXXX.

E-mail address: [luisrenier@hotmail.com](mailto:luisrenier@hotmail.com) (L.R. Goncalves-Ramírez).

provocation testing were excluded from enrollment. In total, 125 patients were enrolled to undergo OCT and coronary vasomotor reactivity testing. The present analysis reports the imaging and vasomotor reactivity testing results of the 31 patients at  $\geq 5$  years postimplant. Those patients who had  $< 5$  years follow-up from the implantation time point have been reported in a separate analysis.<sup>16</sup>

Coronary angiography was performed using the radial or femoral approach according to local practice. Per protocol, all vasodilators were stopped 24 hours before coronary assessment. Imaging analysis (QCA/OCT) was centrally reviewed and evaluated at the Atherosclerosis Imaging Core Laboratory of the Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research, using dedicated imaging analysis software.

Epicardial endothelium-dependent coronary vasomotion was assessed with progressive doses of ACh. These doses were 2, 20, and 100  $\mu\text{g}$  for left coronary artery and up to 80  $\mu\text{g}$  for right coronary artery and were administered until vasoconstriction was evident or the maximum dose was achieved. ACh was administered through direct intracoronary infusion over 3 minutes. Epicardial endothelium-independent coronary vasomotion was assessed by the administration of 200  $\mu\text{g}$  of intracoronary nitroglycerine (NTG).

Changes in the minimal lumen diameter (MLD) after intracoronary administration of vasoactive drugs were analyzed by QCA. It comprised an angiographic assessment of BVS segments, persistent segments (defined as being within 5 mm from the distal and proximal edges of the scaffold), and remote nonstented segments. In this sense, BVS segments were identified using the radiopaque marks located at each end of the ABSORB-BVS and some specific anatomical side-branch references for each patient. Remote/nonstented segments were defined as a segment located in a different vessel or in the same vessel if there was a distance of at least 30 mm away from the closest persistent segment. Core laboratory assessment occurred with analysts blinded to the sequence of intracoronary infusions.

Intravascular OCT imaging was performed using Fourier-domain OCT. Automatic catheter pullback was performed immediately after each dose of vasoactive drug and changes in lumen area and diameters were analyzed. Cross-sectional analysis was performed at each 0.4 mm within the BVS segment and every 1 mm within the persistent segments. Image acquisition was performed according to current recommendations.<sup>17</sup>

The data are presented as absolute frequency and percentages for categorical variables; continuous variables were reported as mean  $\pm$  SD and were compared using paired *t* test. The Shapiro-Wilk test was used to examine normality of distribution. Changes in lumen area and diameters were assessed with mixed regression analysis. The model included age, gender, and study center as covariates and random intercept on patient ID, with random coefficient on pharmacologic interventions. For the latter, unstructured covariance was used. All contrasts were adjusted for multiple comparisons using Sidak procedure. A 2-sided alpha level of 0.05 was considered to indicate statistical significance. All data analyses were made using IBM SPSS Statistics and R software.

## Results

Baseline clinical characteristics and procedural data of the included patients are shown in Table 1. The follow-up was  $60.5 \pm 4.6$  months. A total of 5 patients underwent new PCI, 3 of whom were performed on scaffolded arteries. A late thrombosis of the device and a restenosis at 6 months of follow-up were described. Regarding control coronary angiography, new coronary lesions (stenosis  $> 50\%$ ) were found in 5 patients, 3 of whom underwent ad hoc PCI. Both patients who underwent PCI and those with severe baseline hypotension were excluded from the ACh analysis. Similarly, the administration of NTG was avoided in patients with severe arterial hypotension. Clinical and procedural

Table 1  
Baseline clinical characteristics and procedural data

Patient characteristics	(n=31)
Age (years), mean $\pm$ SD	58.6 $\pm$ 9.1
Men	27 (87%)
Arterial hypertension	16 (52%)
Diabetes mellitus	6 (19%)
Dyslipidemia	20 (65%)
Current smoker	13 (42%)
Previous ischemic heart disease	8 (26%)
Left ventricle ejection fraction (%), mean $\pm$ SD	58.5 $\pm$ 6.8
Laboratory, mean $\pm$ SD:	
Haemoglobin level (g/dL)	14.6 $\pm$ 1.1
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 $\pm$ 0.3
Total cholesterol (mg/dL)	193.21 $\pm$ 50.8
LDL-C (mg/dL)	121.7 $\pm$ 47.4
BVS-PCI indication:	
STEMI	6 (19%)
NSTEMI	16 (52%)
Stable angina	6 (19%)
Others	3 (10%)
Target vessel:	
Left anterior descending	14 (45%)
Left circumflex	8 (26%)
Right	8 (26%)
Ramus	1 (3%)
AHA/ACC main lesion classification:	
A	8 (26%)
B1	7 (23%)
B2	6 (19%)
C1	10 (32%)
Post-procedural therapy:	
DAPT with aspirin + P2Y12 inhibitor	31 (100%)
Clopidogrel	26 (84%)
DAPT 12 months or more	30 (97%)
Statin	31 (100%)
<b>BVS implanted</b>	<b>(n=44)</b>
BVS/Artery, n (q)	44/31 (1.4)
BVS size (mm), mean $\pm$ SD	3.0 $\pm$ 0.4
BVS length (mm), mean $\pm$ SD	21.8 $\pm$ 5.7
Pre-dilation	39 (89%)
Post-dilation	24 (55%)

AHA/ACC = American Heart Association/American College of Cardiology; BVS = bioresorbable vascular scaffold; DAPT = dual antiplatelet therapy; LDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; n = number; NSTEMI = non-ST-elevation myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; q = quotient; STEMI = ST-elevation myocardial infarction.



findings during the coronary catheterization, as well as the major adverse cardiovascular events are shown in the Table 2.

Although the epicardial segmental response to each dose of ACh and NTG was heterogeneous, QCA analysis showed an overall trend toward vasoconstriction after ACh administration, whereas NTG tended to induce vasodilatation (Figure 1). Unadjusted MLD data for each segment are presented (Figure 2). Moreover, Figure 3 shows a multivariable mixed regression analysis of the  $\Delta$ MLD within each type of coronary segment in the context of vasomotor reactivity testing. All segments demonstrated a statistically significant tendency to vasoconstriction with mid or high dose of ACh and a statistically nonsignificant trend to vasodilation after NTG. The maximum effects achieved are shown in Table 3.

A baseline OCT was performed in all patients. A total of 2,408 cross-sections were reviewed and 354 were discarded due to being considered technically inadequate for the analysis. No struts were identified within the remaining 2,054 cross-sections (Figure 1). BVS segments were all covered with a neointimal tissue with a predominant fibrous healing pattern. A patient presented with restenosis, with a homogeneous and high scattering pattern at the proximal margin of the scaffold. The maximum lumen diameter (MxLD), MLD, average lumen diameter (AvLD), and average lumen area (AvLA) were measured (Table 3).

A new OCT was performed in 21 patients after the last effective dose of ACh (Figure 1). The performance of the

OCT in the remaining 6 patients was ruled out due to the individual risk of contrast nephropathy. A total of 1,695 OCT cross-sections were reviewed and 248 were discarded due to being considered technically inadequate for complete analysis. The MxLD, MLD, AvLD, and AvLA were measured in all remaining 1,447 cross-sections (averaged within each segment), with the mean values of each parameter shown in Table 3.

A third OCT was performed in 24 patients after administering an intracoronary bolus of NTG (Figure 1). This new OCT was ruled out in the remaining 6 patients due to the individual risk of contrast nephropathy. A total of 1,891 cross-sections were reviewed and 361 were discarded due to being considered technically inadequate for analysis. The MxLD, MLD, AvLD, and AvLA were measured in the remaining 1,530 cross-sections (averaged within each segment), with mean values of each parameter being shown in Table 3.

## Discussion

Although Absorb-BVS market withdrawal was undertaken due to a higher incidence of scaffold thrombosis, myocardial infarction, and target-vessel revascularization,<sup>5-7</sup> several alternative BVS technologies cautiously remain in the spotlight. Questions remain, however, regarding long-term structural and functional changes of coronary segments after complete scaffold resorption. In fact, whether coronary vasomotion recovers in vivo, remains a controversial issue since few studies (if any) have evaluated coronary vasomotor reactivity after BVS resorption, with contradictory results. The present analysis comprises the first to systematically conduct an OCT structural and functional analysis of consecutive ABSORB-BVS-treated patients beyond 5 years after implantation, with complete resorption and healing.

It is known that the totality of current data regarding coronary vasomotor function testing within BVS stented segments stems from mostly single-center registries, nonblinded external core laboratory analyses, comprising small patient numbers at limited time periods of follow-up.<sup>2,3,10,15</sup> Moreover, conclusions drawn from most of these analyses were based on the individual and heterogeneous responses of each patient to each dose of ACh and NTG, given that no statistically significant changes in lumen dimensions were demonstrated nor were multivariate analyses undertaken controlling for a range of factors known to affect coronary vasomotor reactivity. The present analysis therefore overcomes the aforementioned limitations of previous studies reporting on BVS segment functionality, adding important evidence supporting the notion of lack of functional restoration, despite a complete fibrotic pattern of neointimal tissue by OCT at 5 years after BVS implantation.

It is admitted that a neointimal pattern on OCT can be insufficient to assess poststenting healing because OCT does not accurately distinguish between prothrombotic fibrin coverage from physiologic stent healing with endothelium/smooth muscle cells.<sup>18,19</sup> However, OCT can identify peristrut low-intensity areas during the first year after drug-eluting stent and BVS implantation, and these areas have been related to inflammatory response and fibrin deposition during the strut endothelialization process, being

Table 2  
Clinical and procedural findings during the follow-up

Findings	(n=31)
Time of follow-up (months), mean $\pm$ SD	60.5 $\pm$ 4.6
MACE:	
Stroke	1 (3%)
Acute coronary syndrome	4 (13%)
New PCI	5 (16%)
New PCI in scaffolded artery	3 (10%)
BVS Thrombosis	1 (3%)
BVS Restenosis	1 (3%)
Left catheterization data:	
Coronary angiography	31 (100%)
Severe arterial hypotension	1 (3%)
New coronary lesions (stenosis >50%)	5 (16%)
PCI ad hoc	3 (10%)
PCI ad hoc in scaffolded artery	1 (3%)
IC-ACh-Test	27 (87%)
IC-NTG-Bolus	30 (97%)
OCT study	31 (100%)
Effects of IC-ACh-Test:	
Coronary spasm	14/27 (52%)
Chest pain	10/27 (37%)
ST segment changes	2/27 (7%)
Slow flow	1/27 (4%)
Effects of IC-NTG-Bolus:	
Coronary vasodilation	14/30 (47%)
Visible struts in OCT, n (%)	0 (0%)

BVS = bioresorbable vascular scaffold; IC-ACh-Test = intracoronary acetylcholine testing; IC-NTG-Bolus = intracoronary nitroglycerin bolus; MACE = major adverse cardiovascular events; n = number; OCT = optical coherence tomography; PCI = percutaneous coronary intervention.

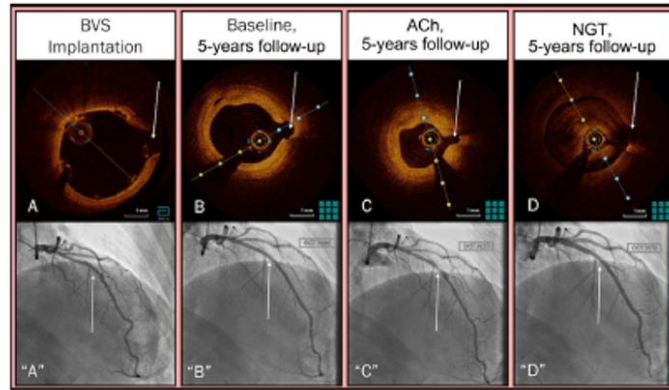


Figure 1. Structural and functional coronary changes after scaffold implantation. A, B, C, D show coronary angiography of a mid-LAD treated with BVS at the implantation time-point, baseline at 5-year follow-up, ACh testing at 5-year follow-up and NTG bolus at 5-year follow-up respectively. "A," "B," "C," "D" show OCT images, at the same cross-section, of the mid-LAD at the implantation time-point, baseline at 5-year follow-up, ACh testing at 5-year follow-up and NTG bolus at 5-year follow-up respectively. White arrows point small septal branch as a reference mark. LAD = left descending artery.

significantly more prevalent around the thicker BVS struts at 12 months than drug-eluting stent struts.<sup>20</sup>

These findings could be related to some of the late adverse events of BVS, such as device thrombosis. Coronary thrombosis is one of the most fearsome and common complications after scaffold implantation, and several studies have described

the possible mechanisms of this event during the follow-up.<sup>7,21-23</sup> Although there was not much information regarding the risk of scaffold thrombosis after the 3-year implantation time point, the final 5-year results of the AIDA Randomized Clinical Trial has been recently published. Thus, it describes that the risk of thrombosis of the device decreases from 3-year

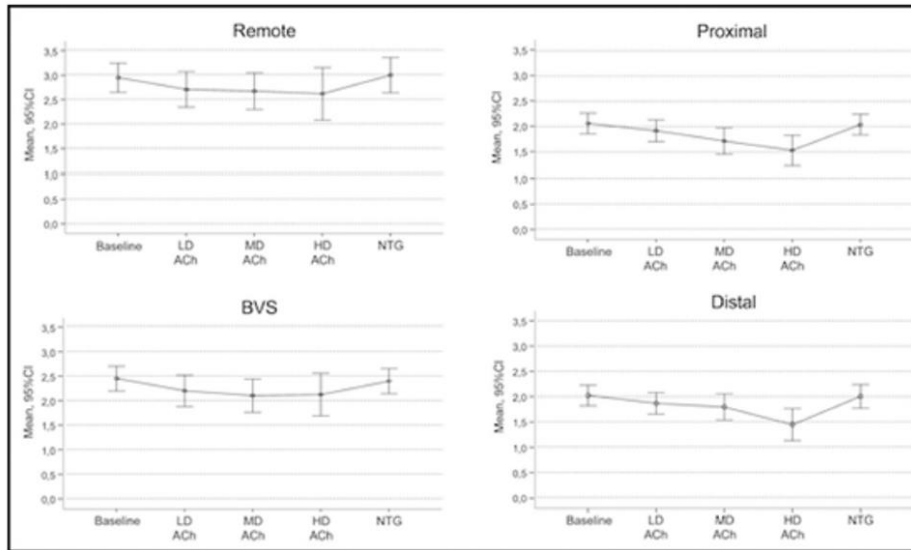


Figure 2. Coronary MLDs per segment type following vasodilation testing. Coronary MLD obtained by QCA after progressive intracoronary ACh doses (LD ACh 2  $\mu$ g, MD ACh 20  $\mu$ g, HD ACh 100  $\mu$ g in left coronary artery or 80  $\mu$ g for right coronary artery) and 200  $\mu$ g of NTG in patients with 5 years of follow-up after BVS implantation. HD ACh = high dose of ACh, LD ACh = low dose of ACh, MD ACh = moderate dose of ACh.



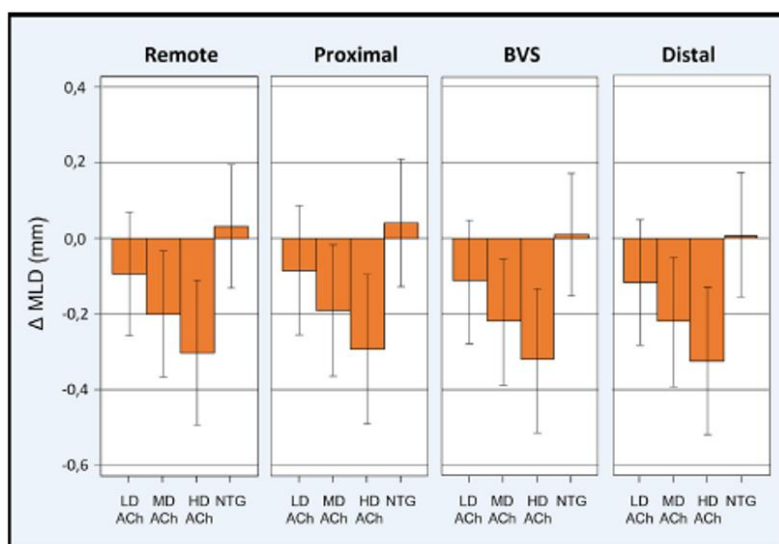


Figure 3. Adjusted mixed regression analysis of MLD within the same arterial segment following ACh and NTG. Compared with baseline, moderate and high ACh doses induced statistically significant vasoconstriction across all segments. No founded difference at low ACh and NTG.  $\Delta$  (in mm) represents the difference in the arterial segmental MLD following each dose of intracoronary drug from its baseline value. Model adjusted by age, gender, artery treated and study center. Patient and ACh doses entered as random effects and random coefficient, respectively.  $\Delta$  (in mm) represents difference in the MLD. HD ACh = high dose of ACh, LD ACh = low dose of ACh, MD ACh = moderate dose of ACh.

follow-up but does not disappear completely, being comparable with DES only from the fourth year after.<sup>24</sup> So, Kerkmeijer and collaborators propose that these very late thrombotic episodes could be due to exposure of thrombogenic material after device resorption.

Therefore, the fibrotic pattern of neointimal tissue identified by OCT at 5 years of follow-up could be composed of an extensive amount of fibrin and collagen that could justify late coronary events. So, although this cannot be identified in a structural assessment performed by stand-alone OCT, it could be suspected when there is an alteration of the endothelium-dependent coronary vasomotion. In this sense, coronary vasomotor reactivity has been evaluated traditionally by intracoronary ACh testing and the physiologic effect of low or mid doses of this drug has been vasodilatation. This vasodilatation is induced by nitric oxide release from endothelial cells in arteries with preserved endothelium-dependent function. However, high doses of ACh can induce a physiologic vasoconstriction due to the direct stimulation of muscarinic receptors located on the vascular smooth muscle cells. Therefore, in arteries with impaired endothelium-dependent function, there is a reduced bioavailability of nitric oxide and for this reason, there is an absent response to ACh or, in some cases, a vasoconstriction mediated by muscarinic stimulation. So, this could explain the vasoconstriction of the scaffolded segments after ACh because the fibrotic pattern of neointimal tissue identified by OCT can be composed of fibrin and other hormonally inert compounds.

Thus, in our opinion, in the context of scaffold resorption, when a local inflammatory response occurs around the struts, the structural integrity of the device is progressively lost and a neointimal tissue with a fibrous appearance is developed. Although it may appear normal on OCT, this tissue is probably pathologic because this tissue could be composed of a considerable amount of fibrin and collagen, which would only be evident through histologic sections, a fibrin-targeted near-infrared fluoroscopy, or, as in our case, with a pathologic endothelium-dependent response to ACh testing. Finally, exposing this tissue to blood flow would increase the chances of suffering the dreaded late-device thrombosis.

The main limitation of this study was the low number of patients included. However, this analysis represents the largest multicenter cohort of patients with BVS, with the longest follow-up to have been subjected to invasive coronary structural and functional imaging. Otherwise, the patients analyzed in the study were extracted from a single-arm observational registry, where all consecutive patients who were  $\geq 3$  years of follow-up after BVS implantation were called and enrolled, but we cannot completely exclude an inclusion bias.

In conclusion, at 5-year follow-up after ABSORB-BVS implantation, neointimal layer with a predominant fibrous healing pattern was observed after complete scaffold resorption. Endothelium-dependent vasomotor reactivity was impaired, whereas the endothelium-independent reactivity was blunted. Further investigations are required to assess the clinical implications of endothelial dysfunction,

Table 3  
Coronary vasomotion test

QCA and OCT analysis	Maximum effect with ACH			Maximum effect with NTG		
	Basal	ACH	p value	Basal	NTG	p value
<b>QCA Measures</b>						
LCA, MLD (mm), mean $\pm$ SD						
Proximal P-BVS-S	2.34 $\pm$ 0.58	2.12 $\pm$ 0.63	<b>0.034</b>	2.39 $\pm$ 0.67	2.43 $\pm$ 0.52	0.721
In-BVS-S	1.84 $\pm$ 0.46	1.53 $\pm$ 0.49	<b>0.002</b>	1.96 $\pm$ 0.43	1.96 $\pm$ 0.36	0.938
Distal P-BVS-S	1.95 $\pm$ 0.45	1.45 $\pm$ 0.47	<b>0.006</b>	1.99 $\pm$ 0.57	1.90 $\pm$ 0.55	0.417
R-NS	2.91 $\pm$ 0.77	2.68 $\pm$ 0.77	<b>0.011</b>	3.07 $\pm$ 0.86	3.16 $\pm$ 0.90	0.341
RCA, MLD (mm), mean $\pm$ SD						
Proximal P-BVS-S	2.48 $\pm$ 0.72	2.48 $\pm$ 0.78	0.968	2.48 $\pm$ 0.72	2.37 $\pm$ 0.81	0.381
In-BVS-S	2.34 $\pm$ 0.72	2.20 $\pm$ 0.91	0.142	2.34 $\pm$ 0.78	2.29 $\pm$ 0.81	0.412
Distal P-BVS-S	2.07 $\pm$ 0.48	1.93 $\pm$ 0.83	0.516	2.07 $\pm$ 0.48	2.37 $\pm$ 0.46	<b>0.031</b>
R-NS	2.42 $\pm$ 0.59	2.42 $\pm$ 0.60	0.987	2.42 $\pm$ 0.59	2.50 $\pm$ 0.60	0.367
BCA, MLD (mm), mean $\pm$ SD						
Proximal P-BVS-S	2.38 $\pm$ 0.61	2.21 $\pm$ 0.68	<b>0.036</b>	2.41 $\pm$ 0.66	2.41 $\pm$ 0.59	0.989
In-BVS-S	2.00 $\pm$ 0.61	1.74 $\pm$ 0.70	<b>&lt;0.001</b>	2.05 $\pm$ 0.54	2.03 $\pm$ 0.50	0.693
Distal P-BVS-S	1.99 $\pm$ 0.45	1.62 $\pm$ 0.64	<b>0.007</b>	2.01 $\pm$ 0.54	2.01 $\pm$ 0.56	0.961
R-NS	2.79 $\pm$ 0.75	2.61 $\pm$ 0.73	<b>0.017</b>	2.91 $\pm$ 0.84	3.00 $\pm$ 0.88	0.230
<b>OCT Measures in BCA</b>						
In-BVS-S, mean $\pm$ SD						
MxLD (mm)	2.76 $\pm$ 0.60	2.68 $\pm$ 0.70	<b>&lt;0.001</b>	2.92 $\pm$ 0.62	2.96 $\pm$ 0.65	<b>0.005</b>
MLD (mm)	2.36 $\pm$ 0.50	2.28 $\pm$ 0.58	<b>&lt;0.001</b>	2.50 $\pm$ 0.51	2.55 $\pm$ 0.55	<b>&lt;0.001</b>
AvLD (mm)	2.55 $\pm$ 0.54	2.49 $\pm$ 0.63	<b>&lt;0.001</b>	2.71 $\pm$ 0.56	2.75 $\pm$ 0.59	<b>&lt;0.001</b>
AvLA (mm <sup>2</sup> )	5.31 $\pm$ 2.26	5.12 $\pm$ 2.55	<b>0.007</b>	5.96 $\pm$ 2.35	6.17 $\pm$ 2.55	<b>&lt;0.001</b>

ACH = acetylcholine; AvLA = average lumen area; AvLD = average lumen diameter; BCA = both coronary arteries; In-BVS-S = in bioresorbable vascular scaffold segment; LCA = left coronary artery; MLD = minimum lumen diameter; MxLD = maximum lumen diameter; n = number; NTG = nitroglycerin; OCT = optical coherence tomography; P-BVS-S = peri bioresorbable vascular scaffold segment; QCA = quantitative coronary assessment; RCA = right coronary artery; R-NS = remote normal segment.

the role of BVS resorption in the possible reduction of long-term dual antiplatelet therapy, and future suitability of vessels for coronary artery bypass grafting.

#### Acknowledgment

The authors would like to thank Roman Poliszczuk of the angio/IVUS Core Laboratory of the Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research for his contribution toward imaging analysis.

#### Disclosures

The authors have no conflicts of interest to declare.

- Byrne RA, Stefanini GG, Capodanno D, Onuma Y, Baumbach A, Escaned J, Haude M, James S, Joner M, Jini P, Kasirati A, Oktay S, Wijns W, Serruys PW, Windecker S. Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary. *EuroIntervention* 2018;13:1574-1586.
- Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hébert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373:897-910.
- Simek C, Karanasos A, Magro M, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Regar E, Boersma E, Serruys PW, van Geuns RJ. Long-term invasive follow-up of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: five-year results of multiple invasive imaging modalities. *EuroIntervention* 2016;11:996-1003.
- Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, Onuma Y, Simonton C, Zhang Z, Stone GW. 2-year outcomes with

the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet* 2017;390:760-772.

- Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Lit MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW, ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;373:1905-1915.
- Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Coquier A, Carrié D, Piek JJ, Van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, Hekqvist S, Haude M, Reith S, de Sousa Almeida M, Campo G, Iñiguez A, Sabaté M, Windecker S, Onuma Y. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* 2016;388:2479-2491.
- Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenhout EK, IJsselmuide AJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, Baan J Jr, Vis MM, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS, AIDA Investigators. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med* 2017;376:2319-2328.
- Bangalore S, Toklu B, Bhatt DL. Outcomes with bioabsorbable vascular scaffolds versus everolimus eluting stents: insights from randomized trials. *Int J Cardiol* 2016;212:214-222.
- Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, Cheong WF, Jones-McMeans J, Su X, Zhang Z, Serruys PW. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet* 2016;387:1277-1289.
- Gomez-Lara J, Brugaletta S, Ortega-Paz L, Vandelooy B, Moscarella E, Salas M, Romaguera R, Roura G, Ferreiro JL, Teruel L, Gracida M, Windecker S, Serruys PW, Gomez-Hospital JA, Sabaté M, Coquier A. Long-term coronary functional assessment of the infarct-related artery treated with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds or everolimus-eluting metallic stents: insights of the TROFII trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1559-1571.
- Goncalves-Ramirez LR, Gutiérrez H, Cortés C, Gómez I, San Román JA, Amat-Santos IJ. Functional and structural coronary recovery at the



- 5-year follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation. An optical coherence tomography analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72:357-359.
12. Karanasos A, Simsek C, Gnanadesigan M, van Ditzhuijzen NS, Faïe R, Dijkstra J, Tu S, Van Mieghem N, van Soest G, de Jaegere P, Serruys PW, Zijlstra F, van Geuns RJ, Regar E. OCT assessment of the long-term vascular healing response 5 years after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2343-2356.
13. Karanasos A, Simsek C, Serruys P, Ligthart J, Witberg K, van Geuns RJ, Sianos G, Zijlstra F, Regar E. Five-year optical coherence tomography follow-up of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: changing the paradigm of coronary stenting? *Circulation* 2012;126:e89-e91.
14. Serruys PW, Katagiri Y, Sotomi Y, Zeng Y, Chevalier B, van der Schaaf RJ, Baumbach A, Smits P, van Mieghem NM, Batorelli A, Barragan P, Genhlick A, Kornowski R, Macaya C, Ormiston J, Hill J, Lang IM, Egred M, Fajadet J, Lesiak M, Windecker S, Byrne RA, Räber L, van Geuns RJ, Mintz GS, Onuma Y. Arterial remodeling after bioresorbable scaffolds and metallic stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:60-74.
15. Serruys PW, Onuma Y, García-García HM, Muramatsu T, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, Thuesen L, Smits PC, Chevalier B, McClean D, Koolen J, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Hebert KM, Rapoza R, Ormiston JA. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention* 2014;9:1271-1284.
16. Ahsent OA, Goncalves-Ramirez LR, Fernández L, Viladés D, Gutiérrez E, Mitomo S, Latib A, Córdoba-Soriano JG, Adeliño R, Amat-Santos I, Muñoz JF, Elizaga J, Bezerra H, Pereira GTR, de Prado AP, Carrillo X, Fernández-Nofreías E, Vilalta V, Rodríguez-Leor O, Libbre C, Fadeuilhe E, Trujillo A, Mauri J, de la Torre, Hernández JM, Bayes-Genís A, Puri R. Long-term intracoronary structural and vasomotor assessment of the ABSORB bioresorbable vascular scaffold. *Am J Cardiol* 2022;168:55-63.
17. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Batlis P, Bezerra HG, B puma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S. International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-1072.
18. Ali ZA, Galoughi KK, Finn AV. Covering our tracks - optical coherence tomography to assess vascular healing. *EuroIntervention* 2018;14:e1247-e1251.
19. Ali ZA, Karimi Galoughi K, Mintz GS, Maehara A, Shlofmitz RA, Mattesini A. Intracoronary optical coherence tomography: state of the art and future directions. *EuroIntervention* 2021;17:e105-e123.
20. de la Torre Hernandez JM, Gonzalo N, Otaegui I, Rumoroso JR, Gutiérrez H, Alfonso F, Martí G, Serrador-Frutos AM, Brugaletta S, Gomez Menchero A, Garcia Camarero T, Biagioni C, Escaned J. Device specificity of vascular healing following implantation of bioresorbable vascular scaffolds and bioabsorbable polymer metallic drug-eluting stents in human coronary arteries: the ESTROFA OCT BVS vs. BP-DES study. *EuroIntervention* 2018;14:e1295-e1303.
21. Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, Carrao G, Naber C, Di Mario C, Colombo A, Capranzano P, Wiebe J, Arszkiewicz A, Geraci S, Pyxaras S, Mattesini A, Naganuma T, Minzel T, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention* 2015;10:1144-1153.
22. Tijssen RYG, Kraak RP, Elias J, van Dongen IM, Kalkman DN, Nassif M, Sotomi Y, Asano T, Katagiri Y, Collet C, Piek JJ, Henriques JPS, de Winter RJ, Tijssen JGP, Onuma Y, Serruys PW, Wykrzykowska JJ. Implantation techniques (predilatation, sizing, and post-dilatation) and the incidence of scaffold thrombosis and revascularisation in lesions treated with an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: insights from the AIDA trial. *EuroIntervention* 2018;14:e434-e442.
23. Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys PW, Onuma Y. Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: insights from case reports with intracoronary imaging. *EuroIntervention* 2017;12:1747-1756.
24. Kerkmeijer LSM, Renkens MPL, Tijssen RYG, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, Weevers APJD, García-García HM, Kraak R, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS, de Winter RJ, Wykrzykowska JJ. Long-term clinical outcomes of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting stents: final five-year results of the AIDA randomized clinical trial. *EuroIntervention* 2022;17:1340-1347.



## IX-2- ANEXO 2

### **IX-2.1- INFORME DEL COMITÉ DE ETICA (COHORTE 3):**

Informe emitido por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Germans Trias i Pujol, donde se aprueba la realización del proyecto de investigación en pacientes de la Cohorte 3.

Código: [SAFE Study, REF.CEI PI-17-264, 26/01/2018](#)



### DICTAMEN DEL COMITÈ DE ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, Presidente del Comitè de Ètica de la Investigació del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

#### CERTIFICA

Que este Comitè ha evaluado la propuesta de realización del proyecto de investigación:

CÓDIGO	SAFE Study	REF.CEI	PI-17-264
TÍTULO	ScAffold abortion and vasorEactivity study. Versión: 2 (14/01/2018)		
PROMOTOR	Unitat d'Hemodinàmica i Cardiologia Intervencionista - HUGTIP		
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión del Paciente, del Representante y/o del testigo castellano/catalán Versión 2.0			

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que el estudio cumple con los aspectos que se recogen en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, así como los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.
- En caso de obtención y procesamiento de muestras biológicas, ésta se adecuará a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

Que este Comitè ha decidido emitir DICTAMEN FAVORABLE en la reunión celebrada el día 26/01/2018 aceptando que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol por el/la **Dr. Omar Abdul-Jawad Altisent** del servicio de Cardiología como investigador/a principal.

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEI sea válida.

Que el CEI del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la **composición del CEI** es la indicada en el **anexo I**.

Que en el supuesto que algún miembro del CEI sea investigador principal o colaborador del estudio evaluado, éste se ausentará de la reunión durante la deliberación y toma de decisión.

Lo que firmo en Badalona, a 26 de enero de 2018

  
Dr. Magí Farré Albaladejo

Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

  
Germans Trias i Pujol  
Hospital  
Institut Català de la Salut

Comitè d'Ètica de la Investigació



## ANEXO I: COMPOSICIÓN CEI HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL

### **Presidente**

Farré Albaladejo, Magí. Farmacología Clínica

### **Vicepresidenta**

Balañá Quintero, Carme. Oncología Médica (ICO)

### **Secretaria**

López Andrés, Anna. Farmacología Clínica (IGTP)

### **Secretaria Técnica**

Fortes Villegas, Àngels. (IGTP)

### **Vocales**

Alonso Fernández, Sergio. Enfermería

Avecilla Palau, M<sup>a</sup> Àngels. Ginecología y Obstetricia (BSA)

Bayés Genís, Beatriu. Dirección de Centro

Cabrera Jaime, Sandra. Enfermería

Casanovas Cuellar, Cristina. Enfermería

Dachary Jiménez, Natàlia. Jurista

Jiménez López, Irene. Unidad de Atención a la Ciudadanía

López Sisamón, David. Farmacia (ICO)

Montané Esteva, Eva. Farmacología Clínica

Oriol Rocafiguera, Albert. Hematología y Hemoterapia (ICO)

Peláez de Loño, Jordi. Farmacia (CATSALUT)

Puyalto de Pablo, Paloma. Radiología

Ramo Tello, Cristina. Neurología

Romeu Fontanillas, Joan. Medicina Interna -VIH

Sánchez Fernández, M<sup>a</sup> del Carmen. Biología-Genética (IJC)

Solà Suárez, Montserrat. Medicina Nuclear

Vilaró Jaques, Laia. Farmacia



**Germans Trias i Pujol**  
Hospital

Direcció Centre  
Crta. De Canyet, s/n  
08916 Badalona



Institut Català  
de la Salut

#### CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

La Dra. Beatriu Bayés Genís, Directora de centro del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, y vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación.

#### CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por la **Unitat d'Hemodinàmica i Cardiologia Intervencionista - HUGTiP**, para que sea realizado en este Centro el estudio titulado:

**"ScAFfold absortion and vasorEactivity study."**,

Código de protocolo: **SAFE Study** y Versión: **2 (14/01/2018)**,

y que será realizado por el/la **Dr. Omar Abdul-Jawad Altisent** del Servicio de Cardiología como investigador/a principal.

Que está de acuerdo con su viabilidad desde el punto de vista económico.

Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firma en Badalona a 1 de febrero de 2018

Dra. Beatriu Bayés Genís

REF. CEI: PI-17-264

Anexo 2, Informe del Comité de Ética (Cohorte 3), Pag 3/3

### **IX-2.2- RESUMEN METODOLÓGICO (COHORTE 3):**

Resumen del proyecto de investigación aplicado a los pacientes de la Cohorte 3.

Código: [SAFE Study, REF.CEI PI-17-264, 26/01/2018](#)

## RESUMEN DEL ESTUDIO SAFE. Versión 2.0

### INVESTIGADORES

Omar Abdul-Jawad Altisent, MD PhD (Investigador Principal), HUGTiP

Luis Renier Goncalves-Ramírez (Co-Investigador), CAULE

Rishi Puri, MBBS PhD (Co-Investigador), Cleveland Clinic

Xavi Carrillo, MD PhD (Co-Investigador), HUGTiP

Jose Maria de la Torre (Co-Investigador), Hospital Marqués de Valdecillas

### HIPÓTESIS

- En un porcentaje considerablemente alto de pacientes (40%) no se produce adecuada reabsorción del *scaffold* tipo ABSORB en la arteria coronaria a los 3 años tras el implante (disrupción tardía del *scaffold*). Esto conlleva un riesgo aumentado de complicaciones en el segmento/arteria tratada (restenosis/trombosis).
- No hay un restablecimiento de la actividad vasomotora normal de la arteria coronaria a los 3 años tras el implante de un *scaffold* tipo ABSORB.

### OBJETIVOS GENERALES DEL ESTUDIO

#### Objetivo 1

- Describir la tasa de bioabsorción completa de un *scaffold* tipo ABSORB a los tres años tras la implantación utilizando imagen intra coronaria FD-OCT (*Fourier Domain Optic Coherence Tomography*) en una cohorte de pacientes del mundo real.
- Evaluar los predictores clínicos y relacionados con el procedimiento de ausencia de bioabsorción completa a los 3 años tras la implantación del *scaffold* tipo ABSORB.
- Determinar la reactividad vasomotora (reactividad dependiente e independiente de endotelio) de los segmentos coronarios en los que se implantó y en los que no se implantó el *scaffold* tipo ABSORB a los 3 años de seguimiento.



### Objetivo 2 (exploratorio)

- En función de los resultados realizar una recomendación de terapia antiplaquetar a largo plazo (tipo/duración) de los pacientes con *scaffold* tipo ABSORB y evaluar los eventos clínicos (isquémicos/hemorrágicos) durante el seguimiento.

### DISEÑO

- Observacional, no aleatorizado, ambispectivo, multicéntrico. Estudio de imagen intracoronaria (utilizando *Fourier-domain* tomografía de coherencia óptica [OCT]) en mundo real.
- Estudio de imagen descriptivo para evaluar la tasa y patrones de absorción así como la reactividad vasomotora del *scaffold* tipo ABSORB a los 3 años tras el implante.
- Se calcula una inclusión de **n=100 pacientes aprox.**
- En función de los hallazgos se emitirán unas recomendaciones terapéuticas (siguiendo la recomendación clínica actual), y se realizará un control telefónico al año y a los dos años tras el procedimiento (registro de la recomendación) donde se evaluarán las variables clínicas de seguridad/eficacia.
  - Mantener el mismo tratamiento antitrombótico
  - Añadir otro agente antiplaquetar

### POBLACIÓN

- Pacientes con implantación de un *scaffold* tipo Absorb  $\geq 3$  años de seguimiento en Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona) y Hospital Marqués de Valdecillas (Santander).

### RECOGIDA DE DATOS

- Base de datos específica, anónima. *Missings* de la historia clínica electrónica.
- Estudio de imagen (coronariografía, QCA, OCT) en DVD para su análisis en Core Lab acreditado (Cleveland Clincic, Ohio, USA).

#### VARIABLES DEL ESTUDIO

- PRINCIPAL: Tasa de absorción correcta del *scaffold* a los 3 años tras implante (adecuada/no adecuada).
- SECUNDARIA: Reactividad vasomotora del segmento de arteria con *scaffold* a los 3 años tras implante (normal/patológica)
- SECUNDARIA CLÍNICA (eficacia): Objetivo compuesto de muerte cardíaca, infarto de miocardio del vaso relacionado con el implante, revascularización guiada por isquemia del vaso relacionado con el implante.
- SECUNDARIA CLÍNICA (seguridad): Objetivo compuesto de trombosis probable o definitiva del *scaffold*, MACE definido como muerte de causa cardíaca, infarto de miocardio no fatal, cualquier tipo de revascularización coronaria.

#### METODOLOGIA DEL ESTUDIO/CRONOGRAMA

1. **Screening (día 0):** Selección pacientes con implantación Absorb  $\geq 3$
2. **Coronariografía diagnóstica (<15 d):** Coronariografía, vasomoción, OCT y recomendación terapéutica (en función de los resultados de la coronariografía)
3. **Seguimiento telefónico (1 y 2 a)**

**Inicio:** Febrero 2018

**Fin Inclusión:** Julio 2018

**Fin Seguimiento:** Julio 2020

#### ANÁLISIS DE IMAGEN

Se realizará en Core Lab de Imagen acreditado (Cleveland Clinic, USA)

##### Evaluación angiográfica (mediante coronariografía convencional)

Se evaluarán medidas en QCA en la zona peri *scaffold* (5mm proximal y 5 mm distal al borde del *scaffold*) así como el segmento intra-*scaffold* de cada paciente. Se comparan las medidas con las de la coronariografía basal.

##### Evaluación de la actividad vasomotora coronaria (mediante coronariografía convencional)



Se evaluará la vasomoción coronaria dependiente (con acetilcolina ic) e independiente (con nitratos ic) de endotelio sin ninguna modificación respecto al protocolo clínico habitual. Las medidas se realizarán mediante QCA.

**Evaluación del patrón de absorción del *scaffold* (mediante coronariografía convencional con FD-TCO) y estrés de pared (shear stress).**

Medidas cuantitativas mediante FD-TCO, medidas cualitativas mediante FD-TCO para detectar patrones de disrupción o malposición tardía del *scaffold*.

**RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS**

Empírica, basada en consenso de expertos.

**Recomendación de reanudar la doble terapia antiplaquetar** (AAS 100 mg/d más clopidogrel 75 mg/d o prasugrel 10 mg/d durante 2 años más): Aquellos pacientes en los que se observe una absorción no adecuada del *scaffold*.

**Seguimiento clínico sin cambios en la estrategia antiplaquetar:** Aquellos pacientes en los que se observe una absorción completa/adeuada del *scaffold*.

### **IX-2.3- PROTOCOLO DE ACTUACIÓN (COHORTE 3):**

Resumen del protocolo de actuación aplicado a los pacientes de la Cohorte 3.

Código: [SAFE Study, REF.CEI PI-17-264, 26/01/2018](#)

## **RESUMEN METODOLOGÍA PROTOCOLO SAFE**

### **Screening**

- 1- Identificar a los pacientes (pacientes con implantación Absorb 3 años)
- 2- Criterios de inclusión/exclusión.
- 3- Firma del consentimiento informado protocolo SAFE.
- 4- Analítica pre cateterismo que incluya perfil lipídico (CL total, LDL, HDL, TG), PCR y Hb-glicada.

### **Coronariografía**

- 1- Acceso 6F o más. Catéter 6F o más.
- 2- Test de Vasomoción:
  - a. **Test de acetil colina según protocolo del Hospital**
    - i. Angiografía basal en la misma proyección procedimiento índice.
    - ii. Inyecciones de 2, 20 y 100 microgramos de Acetil-colina en TC salvo aparición de síntomas severos o vasoespasmó evidente (ver preparación de las disoluciones)
    - iii. Única inyección de 80 microgramos si Coronaria Derecha.
  - b. **Test con NTG (200 microgramos)** (dos proyecciones ortogonales, a poder ser las mismas que en el procedimiento índice).
- 3- OCT
- 4- Registro de presión arterial en formato PDF

### **OCT**

Catéter OCT (tipo Dragonfly, Sant Jude)

Flujo recomendado: 4 / 20 ml

Velocidad recomendada: 20 mm/s

### **Copia DVD**

Se realizarán dos copias en DVD de la angiografía, de la OCT, de la coronariografía basal (hace 3 años) y del OCT/IVUS basal (hace 3 años) si las hubieran. Se guardará una copia en PDF del registro de presión arterial.

#### **PREPARACIÓN DE LA DILUCIÓN acetilcolina/NTG**

-Dilución básica: 20ug/ml. Disolver la ampolla de 20 mg de acetilcolina. Utilizar la mitad (10 mg) disuelta en suero de 500cc, obteniendo 20ug/ml

-Primera inyección: 2ug en 3 minutos. Coger un 1ml de la dilución básica. Diluir hasta 10 ml en una jeringa, obteniendo así 20 ug/ml. Desechar 9 ml y volver a llenar de suero hasta 10 ml. Así tenemos la dilución 2 ug/ml. Al final de los tres minutos se realiza una angiografía.

-Segunda inyección: 20 ug en 3 minutos. Coger 1 ml de la disolución básica, llevar hasta 10 ml con suero salino en una jeringa. Inyectar durante 3 minutos. Angiografía.

-Tercera inyección: 100 ug/ml en 3 minutos. Coger 5 ml de la disolución básica, diluirlos hasta 10 ml con suero. Inyectar durante 3 minutos. Angiografía.

-Final: nitroglicerina 200 ug e inyección final.

### **IX-2.4- MODELO DE RECOGIDA DE DATOS (COHORTE 3):**

Una parte de la información clínica de los pacientes de la Cohorte 3 fueron recogidos en un modelo de recogida de datos específico (CRF, del inglés “case report form”).

Código: [SAFE Study, REF.CEI PI-17-264, 26/01/2018](#)

<b>NUMERO DE CASO:</b>	<b>INICIALES:</b>	<b>HOSPITAL:</b>
<b>FECHA NACIMIENTO:</b>	<b>Historia Clínica:</b>	
<b>FECHA PROCEDIMIENTO ÍNDICE:</b>	<b>DVD REALIZADO: Sí /No</b>	
Número de Absorbs implantados: 1 2 3 4		
Diámetro máximo Absorb implantado (mm): 2.5 3.0 3.5		
<b>Longitud total Absorb implantado (mm):</b>	<b>Atm implant. Absorb:</b>	
<b>PRE-DILATACIÓN: sí / no</b>		
<b>Utilización Balón NC: Sí / No;</b>	<b>Balón diámetro Max:</b>	<b>Balón Atm. Max:</b>
<b>POST-DILATACIÓN: sí/no</b>		
<b>Utilización Balón NC: Sí /No</b>	<b>Balón diámetro Max:</b>	<b>Balón Atm. Max:</b>
<b>Utilización OCT o IVUS: Sí /No</b>		
<b>Si sí, copia DVD OCT o IVUS:</b>		<b>Realizada/No realizada</b>
<b>ANALÍTICA BASAL:</b>		
<b>Hemoglobina (g/dl):</b>	<b>Creatinina (mg/dl):</b>	
<b>Col total (mg/dl):</b>	<b>Col HDL (mg/dl):</b>	<b>Col LDL (mg/dl):</b>
<b>TG (mg/dl):</b>	<b>Hb glicosilada(%):</b>	<b>PCR (mg/L):</b>
<b>TRATAMIENTO BASAL:</b>		
<b>Estatinas (dosis):</b>	<b>Otros hipolipemiantes:</b>	
<b>AAS (dosis):</b>	<b>Segundo antiagregante (dosis):</b>	

**NUMERO DE CASO:** \_\_\_\_\_ **INICIALES:** \_\_\_\_\_ **HOSPITAL:** \_\_\_\_\_

**FECHA PROCEDIMIENTO 3 AÑOS:**

**PROCEDIMIENTO**

**ACCESO:** \_\_\_\_\_ **CATÉTER:** \_\_\_\_\_ **FRENCHS:** \_\_\_\_\_

**COMPLICACIONES:** Sí/no \_\_\_\_\_ **TIPO COMPLICACIÓN:** \_\_\_\_\_

**OCT**

**ARTERIA EXPLORADA:** \_\_\_\_\_ **ROUNDS:** \_\_\_\_\_

**PATRÓN DE ABSORCIÓN:**

**VASOMOCIÓN ACETIL-COLINA**

**ARTERIA estudiada:** DA Cx CD TC

**ESPASMO:** no, <30%, 30-70%, >70% **ESPASMO DIFUSO:** SI NO

**ESPASMO REGIÓN ABSORB:** sí/ no

**DOLOR TORÁCICO:** No Típico Atípico

**CAMBIOS ST:** No Elevación ST Infradesnivel ST Cambios en T

**MILKING:** SI NO **SLOW FLOW:** SI NO

**VASOMOCIÓN NTG** **CAMBIO REGIÓN ABSORB:** Sí / No

**ANALÍTICA SEGUIMIENTO:** Hemoglobina (g/dl): \_\_\_\_\_ Creatinina (mg/dl): \_\_\_\_\_

Col total (mg/dl): \_\_\_\_\_ Col HDL (mg/dl): \_\_\_\_\_ Col LDL (mg/dl): \_\_\_\_\_

TG (mg/dl): \_\_\_\_\_ Hb glicosilada(%): \_\_\_\_\_ PCR (mg/L): \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO SEGUIMIENTO:**

**Estatinas (dosis):** \_\_\_\_\_ **Otros hipolipemiantes:** \_\_\_\_\_

**AAS (dosis):** \_\_\_\_\_ **Segundo antiagregante (dosis):** \_\_\_\_\_

**HALLAZGOS COMPORTAN CAMBIO TRATAMIENTO:** Sí / no

Si Sí, doble antiagregación con:

Anexo 2, CRF (Cohorte 3), Pag 2/2



### **IX-2.5- VARIABLES INCLUIDAS (COHORTE 3):**

Resumen de variables incluidas y analizadas en los pacientes de la Cohorte 3.

Código: [SAFE Study, REF.CEI PI-17-264, 26/01/2018](#)

## **VARIABLES INCLUIDAS**

**BASALES:** Número identificador, Iniciales, Edad, sexo, IMC.

**FRCV:** Tabaquismo (activo, exfumador, no); HTA, DM (Insulinodependiente, no insulinodependiente, no).

**COMORBILIDADES:** EPOC, insuficiencia renal

**ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS:** IAM previo, BY-pass previo, Fibrilación auricular, FEVI (%).

**OTROS ANTECEDENTES:** Hb (g/dL), creatinina (mg/dL), CL total (mg/dL), LDL colesterol (mg/dL), HDL colesterol (mg/dL), TG (mg/dL)

**TRATAMIENTO** (al alta, tras implante): AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, AVK, NACO's, estatinas, tipo estatina, dosis estatina.

**PROCEDIMIENTO ÍNDICE** (implantación Absorb): Fecha (DD/MM/AAAA), Indicación (angina estable, angina inestable, NSTEMI, STEMI), número lesiones tratadas, arteria responsable (DA, Cx, CD, TC), dos o más lesiones tratadas

**CARACTERÍSTICAS LESIÓN:** Calcificación (por angio, si/no), clasificación de la lesión (ACC-AHA: A, B1, B2, C)

**CARACTERÍSTICAS PROCEDIMIENTO** (Baseline): Uso de técnica de imagen durante implantación (IVUS o OCT), Predilatación de la lesión, Utilización balón NC, Post-dilatación con NC, Tamaño diámetro balón (máximo, en mm), Atmósferas (máximo número), Diámetro Absorb (2.5, 3.0, 3.5), Longitud Absorb (mm), número Absorb implantados, tipo Absorb (primera o segunda generación)

**SEGUIMIENTO:** Angina, IAM (Q, no Q), fecha IAM, IAM de la arteria del Absorb (Q, no Q), Fecha IAM absorb, Nueva Revascularización Arteria (arteria del absorb, arteria distinta a la del absorb), nueva revascularización lesión (lesión del absorb, lesión distinta a la del absorb), Todo tipo de revascularización, Fecha revascularización. Restenosis Absorb. Trombosis Absorb (segura, probable, posible), Hospitalización, Causa hospitalización (cardíaca, no cardíaca), muerte, fecha muerte, causa muerte. Endpoint compuesto de eficacia (muerte cardíaca, revascularización arteria culpable por IAM o guiada por isquemia). Endpoint compuesto de

seguridad (trombosis definitiva o probable del Absorb, muerte cardiaca, IAM no fatal, cualquier tipo de revascularización).

**ANGIOGRAFIA DE CONTROL:** Fecha OCT control (DD/MM/AAAA).

**TRATAMIENTO** (actual): AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, AVK, NACO's, estatinas, otros hipolipemiantes.

**AG** (actual): LDL, CL total, HDL, TG, PCR.

**Análisis QCA:** número de lesiones, longitud de obstrucción, longitud scaffold.

In-scaffold assessment: Reference vessel diameter (pre, post implantation and 3 años fu; todo en mm), Minimum lumen diameter (pre, post, acute gain, 3 años fu; todo en mm), Percentage de estenosis (pre, post, 3 años fu, Restenosis binaria; todo en %), Ganancia neta (mm). In-segment assessment: diámetro luminal mínimo (post-procedimiento, 3 años, in-segment late lost, binary restenosis),

**Test vasomoción:** Arteria estudiada (izquierda, derecha), Flujo lento, Milking (DA, Cx, CD), Dolor (típico, atípico, no), Cambios repolarización (no, depresión ST, elevación ST, cambios onda T), Tipo espasmo (ninguno, focal, difuso), espasmo en zona absorb, Severidad espasmo (Ninguno, <30%, 30-70%, >70%), complicaciones (no, leves, graves, fatales), QCA (diámetro luminal medio tras ACH), Complicaciones (bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, otras).

Respuesta vasomotora: QCA post Nitro (diámetro luminal medio tras inyección NTG), QCA diámetro luminal medio tras acetilcolina

**HALLAZGOS OCT:** strut core area, strut area, lumen area (LA), scaffold area (SA), incomplete scaffold apposition area, neointimal área, Strut discontinuity, Thickness of coverage, patrón. French, Cateter guía, acceso, Rounds, arteria estudiada.

**CAMBIO TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE** (Tras el procedimiento): AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

### **IX-2.6- CONSENTIMIENTO INFORMADO (COHORTE 3):**

Copia del consentimiento informado empleado durante la inclusión de los pacientes de la Cohorte 3.

Código: [SAFE Study, REF.CEI PI-17-264, 26/01/2018](#)



## ESTUDIO SAFE. HOJA DE INFORMACIÓN. Versión 2.0

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Omar Abdul-Jawad Altisent, Dr. Xavi Carrillo Suárez. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

Carretera del Canyet s/n, 08916 (Badalona). Teléfono 93 4978989.

### INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Sus médicos han juzgado necesario realizarle una coronariografía con técnica de imagen (tomografía de coherencia óptica) y test de función endotelial/vasomotricidad debido a la previa implantación de un stent bioabsorbible. Hace aproximadamente tres años se le implantó un dispositivo denominado stent bioabsorbible en una arteria coronaria. Este dispositivo se le implantó con el objetivo de aumentar el flujo sanguíneo al corazón en una zona que se consideró que estaba estrecha (estenosada más del 70%) y le estaba produciendo un daño. La diferencia fundamental de un stent bioabsorbible con un stent metálico convencional es que teóricamente los stents bioabsorbibles se reabsorben gradualmente en el organismo sin dejar ningún implante permanente. No obstante, recientemente se ha observado una tasa más alta de la esperada de complicaciones relacionada con estos dispositivos (en concreto se documentó un aumento del riesgo de oclusión aguda de la arteria coronaria por un trombo). Estas complicaciones pueden aparecer a partir del segundo y tercer año tras la implantación. Se cree que este aumento de complicaciones podría estar en relación con el proceso de absorción del dispositivo en la arteria. A pesar que la incidencia absoluta de dicha complicación es baja, sus médicos han considerado oportuno revisar el estado del stent bioabsorbible previamente implantado.

Lo que nos proponemos en este estudio es recoger información relativa a sus factores de riesgo cardiovascular, sus síntomas, y el resultado de algunas de las pruebas que se le ha realizado hasta ahora, incluyendo la coronariografía diagnóstica actual. Además, le pedimos permiso para consultar la evolución clínica en nuestros registros electrónicos, y posiblemente llamarle por teléfono en los próximos meses para hacerle algunas preguntas relativas a sus síntomas. Esta información la recogeremos en una base de datos, asegurándonos de proteger su confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente, y nos servirá para conocer el grado de absorción del stent previamente implantado, la función endotelial coronaria/respuesta

vasomotora coronaria tras la implantación de un stent bioabsorbible, y las implicaciones terapéuticas que de ellos se derivan. A usted el estudio le compromete a permitirnos utilizar datos de su historia clínica y contactar con usted para hacer un seguimiento. En función de los resultados de la prueba que se le ha indicado (coronariografía diagnóstica) es posible que emitamos alguna recomendación para optimizar el tratamiento médico que está tomando (en concreto es posible que se decida añadir algún fármaco para disminuir el riesgo de oclusión aguda de la arteria). En ningún caso le someteremos a pruebas, tratamientos ni riesgos adicionales por participar en este estudio.

#### BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

**Beneficios esperados.** Su participación en el estudio nos permitirá conocer mejor el problema de la ausencia/patrones de absorción de los stents bioabsorbibles y el posible aumento del riesgo de oclusión tardía del stent (complicación que se presenta en forma de oclusión aguda de la arteria), así como la respuesta endotelial/vasomotora coronaria tras la implantación de dicho stent. En caso de observar un patrón de absorción del stent bioabsorbible que le pusiera en riesgo de presentar una oclusión aguda coronaria se le recomendaría alargar el tratamiento con doble antiagregación (aspirina 100 mg al día más clopidogrel 75 mg al día o prasugrel 10 mg al día) durante dos años más. En caso de que observemos una absorción correcta del dispositivo (stent bioabsorbible) solo le propondremos realizar un seguimiento clínico periódico, sin necesidad de cambiar el tratamiento médico que ya está tomando. En este caso pues, cabe la posibilidad de que no se obtengan beneficios inmediatos para su salud.

#### CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

#### EJERCICIO DE LOS DERECHOS ARCO (ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y OPOSICIÓN)

El Titular de los datos o su representante legal cuenta con los siguientes derechos en relación a la Protección de Datos Personales:

**Acceso:** podrá solicitar a su médico en el estudio que le informe sobre qué datos e información suya es con la que cuenta y cómo ha sido obtenida.

Rectificación: podrá solicitar a su médico en el estudio una rectificación de algún dato en particular o de todos (tales como: cambio de dirección, cambio de nombre, cambio de teléfono) si son incorrectos o inexactos.

Cancelación: podrá solicitar a su médico en el estudio la cancelación de un dato que resulte innecesario o no pertinente para la finalidad con la que fue recabado. El dato podrá ser bloqueado, es decir, será identificado y reservado con el fin de impedir su tratamiento.

Oposición: Se podrá oponerse al tratamiento de sus datos personales incluidos en su base de datos.

Para ejercer los Derechos ARCO podrá dirigirse a su médico en el estudio o al investigador principal:

Dr. Omar Abdul-Jawad Altisent. Servei de Cardiologia. Hospital Germans Trias i Pujol. 08916 Barcelona. Tel. 93 497 8989

Dr. Xavier Carrillo Suárez. Servicio de Cardiología. Hospital Germans Trias i Pujol. 08916 Barcelona. Tel. 93 497 8989



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: SAFE

Yo (nombre y apellidos del paciente)

- .....
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
  - He podido hacer preguntas sobre el estudio.
  - He recibido suficiente información sobre el estudio.
  - He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

-Comprendo que mi participación es voluntaria.

-Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- SI
- NO

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:



Representante

Yo (nombre y apellidos) .....en calidad de.....(relación con el Participante) de.....(nombre y apellidos del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:

.....  
(nombre del investigador)

-Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

-Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....  
(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que .....(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- SI
- NO

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Testigo

Yo.....(nombre y apellidos del testigo)  
declaro bajo mi responsabilidad que .....(nombre  
y apellidos del participante)

- Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer),  
la hoja de información que se le ha entregado.
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con:

.....

(nombre del investigador)

-Comprende que su participación es voluntaria.

-Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este  
estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones  
detalladas en la hoja de información.

- SI
- NO

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

## IX-3- ANEXO 3

### **IX-3.1- INFORME DEL COMITÉ DE ETICA (COHORTE 5):**

Informe emitido por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Valladolid, donde se aprueba la realización del proyecto de investigación en pacientes de la Cohorte 5.

Código: [SAFE Study, REF.CEIm PI-18-994, 20/03/2018](#)

El CEIm Área de Salud Valladolid Este a fecha 19 de febrero de 2018 (resolución de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León por la que se acredita como CEIm Área de Salud Valladolid Este) estaba compuesto por:

D. Alberto Pérez Rubio – Presidente  
D. Manuel Castanedo Allende - Vicepresidente  
D. Jose María Revuelta Bueno  
D<sup>a</sup> Ana M<sup>a</sup> Ruiz San Pedro  
D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> del Carmen Viña Simón  
D<sup>a</sup> Julia García Miguel  
D<sup>a</sup> Julia Barbado Ajo  
D. Vicente Molina Rodriguez  
D<sup>a</sup> Mercedes Hernando Verdugo  
D. Angel Luis Guerrero Peral  
D. Enrique San Norberto García  
D. José Luis González Martínez-Zárate  
D<sup>a</sup> Hortensia Marcos Sánchez  
D<sup>a</sup> Cristina Hernán García  
D<sup>a</sup> Mercedes Fernández de Castro  
D. F. Javier Álvarez González –Secretario Técnico

Los miembros del CEIm Área de Salud Valladolid que asistieron a la reunión del 22 de marzo son:

D. Alberto Pérez Rubio – Presidente.  
D. Manuel Castanedo Allende – Vicepresidente.  
D<sup>a</sup> Ana M<sup>a</sup> Ruiz San Pedro.  
D. Jose María Revuelta Bueno.  
D. José Luis González Martínez-Zárate  
D. Enrique San Norberto García.  
D<sup>a</sup> Julia García Miguel.  
D. Vicente Molina Rodriguez.  
D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> del Carmen Viña Simón.  
D<sup>a</sup> Mercedes Fernández Castro.  
D. F. Javier Álvarez González –Secretario Técnico.

**Excusan asistir:**

D<sup>a</sup> Julia Barbado Ajo.  
D<sup>a</sup> Mercedes Hernando Verdugo.  
D. Angel Luis Guerrero Peral.  
D<sup>a</sup> Hortensia Marcos Sánchez.

**Asistentes no miembros:**

D. Rafael López de Castro del servicio de oncología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

**CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO**

**Don Francisco Javier Vadillo Olmo,**  
 Director Gerente del  
 Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
PI 18-994	ScAFfold ABSORTION AND VASOREACTIVITY SATUDY (SAFE, ESTUDIO VASOREACTIVIDAD Y REABSORCIÓN DE STENTS BIOABSORBIBLES) SUBESTUDIO A 5 AÑOS.	I.P.: LUIS RENIER GONCALVEZ EQUIPO: IGNACIO AMAT, ANA SERRADOR, HIPÓLITO GUTIERREZ, BENIGNO RAMOS CARDIOLOGÍA RECIBIDO: 20-03-2018

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIm Área de Salud Valladolid Este en su sesión del 22-03-2018.

Se Informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 22 de marzo de 2018

EL DIRECTOR GERENTE

D. Francisco Javier Vadillo Olmo



### **IX-3.2- RESUMEN METODOLÓGICO (COHORTE 5):**

Resumen del proyecto de investigación aplicado a los pacientes de la Cohorte 5.

Código: [SAFE Study, REF.CEIm PI-18-994, 20/03/2018](#)



## RESUMEN DEL ESTUDIO SAFE\_ SUBESTUDIO A 5 AÑOS. Versión 2.0

### INVESTIGADORES

Luis R. Goncalves-Ramírez, Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. (IP)

Ignacio J. Amat-Santos, Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. (IP)

Omar Abdul-Jawad Altisent, Servicio e Cardiología Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (IP)

### HIPÓTESIS

- En un porcentaje considerablemente alto de pacientes (40%) no se produce adecuada reabsorción del *scaffold* tipo ABSORB en la arteria coronaria a los 5 años tras el implante (disrupción tardía del *scaffold*). Esto conlleva un riesgo aumentado de complicaciones en el segmento/arteria tratada (restenosis/trombosis).
- No hay un restablecimiento de la actividad vasomotora normal de la arteria coronaria a los 5 años tras el implante de un *scaffold* tipo ABSORB.

### OBJETIVOS GENERALES DEL ESTUDIO

#### Objetivo 1

- Describir la tasa de bioabsorción completa de un *scaffold* tipo ABSORB a los cinco años tras la implantación utilizando imagen intra coronaria FD-OCT (*Fourier Domain Optic Coherence Tomography*) en una cohorte de pacientes del mundo real.
- Evaluar los predictores clínicos y relacionados con el procedimiento de ausencia de bioabsorción completa a los 5 años tras la implantación del *scaffold* tipo ABSORB.
- Determinar la reactividad vasomotora (reactividad dependiente e independiente de endotelio) de los segmentos coronarios en los que se implantó y en los que no se implantó el *scaffold* tipo ABSORB a los 5 años de seguimiento.



### Objetivo 2 (exploratorio)

- En función de los resultados realizar una recomendación de terapia antiplaquetar a largo plazo (tipo/duración) de los pacientes con *scaffold* tipo ABSORB y evaluar los eventos clínicos (isquémicos/hemorrágicos) durante el seguimiento.

### DISEÑO

- Observacional, no aleatorizado, ambispectivo, multicéntrico. Estudio de imagen intracoronaria (utilizando *Fourier-domain* tomografía de coherencia óptica [OCT]) en mundo real.
- Estudio de imagen descriptivo para evaluar la tasa y patrones de absorción así como la reactividad vasomotora del *scaffold* tipo ABSORB a los 5 años tras el implante.
- Se calcula una inclusión de **n=50 pacientes aprox.**
- En función de los hallazgos se emitirán unas recomendaciones terapéuticas (siguiendo la recomendación clínica actual), y se realizará un control telefónico al año y a los dos años tras el procedimiento (registro de la recomendación) donde se evaluarán las variables clínicas de seguridad/eficacia.
  - Mantener el mismo tratamiento antitrombótico
  - Añadir otro agente antiplaquetar

### POBLACIÓN

- Pacientes con implantación de un *scaffold* tipo Absorb  $\geq 5$  años de seguimiento en los hospitales nacionales que tengan pacientes con al menos dicho seguimiento, incluyendo Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona), Hospital Marqués de Valdecillas (Santander), Hospital Reina Sofía (Córdoba), Hospital Clinic (Barcelona), Hospital Bellvitge (Barcelona).

### RECOGIDA DE DATOS

- Base de datos específica, anónima. *Missings* de la historia clínica electrónica.
- Estudio de imagen (coronariografía, QCA, OCT) en DVD para su análisis en Core Lab acreditado (Cleveland Clinic, Ohio, USA).

### VARIABLES DEL ESTUDIO

- PRINCIPAL: Tasa de absorción correcta del *scaffold* a los 5 años tras implante (adecuada/no adecuada).
- SECUNDARIA: Reactividad vasomotora del segmento de arteria con *scaffold* a los 5 años tras implante (normal/patológica)
- SECUNDARIA CLÍNICA (eficacia): Objetivo compuesto de muerte cardíaca, infarto de miocardio del vaso relacionado con el implante, revascularización guiada por isquemia del vaso relacionado con el implante.
- SECUNDARIA CLÍNICA (seguridad): Objetivo compuesto de trombosis probable o definitiva del *scaffold*, MACE definido como muerte de causa cardíaca, infarto de miocardio no fatal, cualquier tipo de revascularización coronaria.

### METODOLOGIA DEL ESTUDIO/CRONOGRAMA

1. **Screening (día 0):** Selección pacientes con implantación Absorb  $\geq$  5 años.
2. **Coronariografía diagnóstica (<15 d):** Coronariografía, vasomoción, OCT y recomendación terapéutica (en función de los resultados de la coronariografía)
3. **Seguimiento telefónico (1 y 2 a)**

**Inicio:** Abril 2018

**Fin Inclusión:** Octubre 2018

**Fin Seguimiento:** Octubre 2020

### ANÁLISIS DE IMAGEN

Se realizará en Core Lab de Imagen acreditado ([www.icicorelab.com](http://www.icicorelab.com), Valladolid, España).

**Evaluación angiográfica (mediante coronariografía convencional)**

Se evaluarán medidas en QCA en la zona *peri scaffold* (5mm proximal y 5 mm distal al borde del *scaffold*) así como el segmento *intra-scaffold* de cada paciente. Se compararán las medidas con las de la coronariografía basal.

**Evaluación de la actividad vasomotora coronaria (mediante coronariografía convencional)**

Se evaluará la vasomoción coronaria dependiente (con acetilcolina ic) e independiente (con nitratos ic) de endotelio sin ninguna modificación respecto al protocolo clínico habitual. Las medidas se realizarán mediante QCA.

**Evaluación del patrón de absorción del *scaffold* (mediante coronariografía convencional con FD-TCO) y estrés de pared (shear stress).**

Medidas cuantitativas mediante FD-TCO, medidas cualitativas mediante FD-TCO para detectar patrones de disrupción o malposición tardía del *scaffold*.

**RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS**

Empírica, basada en consenso de expertos.

**Recomendación de reanudar la doble terapia antiplaquetar** (AAS 100 mg/d más clopidogrel 75 mg/d o prasugrel 10 mg/d durante 2 años más): Aquellos pacientes en los que se observe una absorción no adecuada del *scaffold*.

**Seguimiento clínico sin cambios en la estrategia antiplaquetar:** Aquellos pacientes en los que se observe una absorción completa/adeuada del *scaffold*.

### **IX-3.3- PROTOCOLO DE ACTUACIÓN (COHORTE 5):**

Resumen del protocolo de actuación aplicado a los pacientes de la Cohorte 5.

Código: [SAFE Study, REF.CEIm PI-18-994, 20/03/2018](#)

## INSTRUCCIONES PARA ESTUDIO DE ABSORBS CON OCT 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO

### I) Screening:

- 1) Identificar a los pacientes (pacientes con Absorbs implantados >5 años).
- 2) Criterios de inclusión/exclusión.
- 3) Firma de consentimiento informado.
- 4) Incluir al paciente y rellenar las variables en base de datos Excel específica.

### II) Preparación de fármacos para estudio funcional:

#### 1) Acetilcolina (ampolla 10 mg/ml):

- a) Se prepara una **solución básica** disolviendo 10 mg de acetilcolina en 500 ml de suero salino y se obtiene una concentración de 20 µg/ml.
- b) Se extrae 1 ml de la solución básica (20 µg de acetilcolina) y se diluye en 9 ml de suero salino dentro de una jeringa, obteniendo una **solución secundaria** de 10 ml con una concentración de 2 µg/ml.
- c) Se extrae 1 ml de la solución secundaria (2 µg de acetilcolina) y se diluye en 9 ml de suero salino dentro de una jeringa, obteniendo una **solución terciaria** de 10 ml con una concentración de 0,2 µg/ml.
- d) Se extraen 5 ml de la solución básica (100 µg de acetilcolina) y se diluyen en 5 ml de suero salino dentro de una jeringa, obteniendo una **solución complementaria** de 10 ml con una concentración de 10 µg/ml.

#### 2) Nitroglicerina (ampolla 1 mg/ml):

- a) Se prepara una solución disolviendo 5 mg de nitroglicerina en 45 ml de suero salino y se obtiene una concentración de 100 µg/ml.



### III) Cateterismo cardiaco:

#### 1) Acceso vascular:

- a) Se recomienda el uso de introductor y catéteres  $\geq 6\text{Fr}$ .
- b) Se prohíbe el uso de cóctel vasodilatador radial (verapimilo y/o nitroglicerina).

#### 2) Coronariografía:

##### a) Proyecciones izquierdas:

OAD15°-Cau25°, PA-Cra30°, OAI40°-Cra20° y OAI45°-Cau25°.

##### b) Proyecciones derechas:

OAI45° simple y PA-Cra30°.

#### 3) Tomografía de coherencia óptica (OCT) basal.

- a) Catéter de OCT (Dragonfly, Abbott) localizado 5mm distal a la marca radiopaca distal del Absorb previamente implantado.
- b) Flujo recomendado 4/20 ml.
- c) Velocidad recomendada 20 mm/seg.
- d) Se recomienda la adquisición de OCT con co-registro angiográfico.

#### 4) Test de Acetilcolina:

##### a) Primera dosis (coronarias izquierdas):

Inyectar 2  $\mu\text{g}$  de acetilcolina IV en 3 minutos (jeringa con 10 ml de la *solución terciaria*), lavar con 3 ml de suero y realizar una angiografía control. La proyección será elegida de acuerdo con la localización del Absorb y el criterio del operador.

##### b) Segunda dosis (coronarias izquierdas):

Si no aparecen síntomas severos o vasoespasmó evidente, se inyectará una segunda dosis de 20  $\mu\text{g}$  de acetilcolina IV en 3 minutos (jeringa con 10 ml de la *solución secundaria*), lavar con 3 ml de suero y se realizará una angiografía control con la misma proyección.

##### c) Tercera dosis (coronarias izquierdas):

Si no aparecen síntomas severos o vasoespasmó evidente, se inyectará una tercera dosis de 100  $\mu\text{g}$  de acetilcolina IV en 3 minutos (jeringa con 10 ml de la *solución complementaria*), lavar con 3 ml de suero y se realizará una angiografía control con la misma proyección.

d) Dosis especial (coronaria derecha):

En caso de que la arteria estudiada sea la coronaria derecha, se inyectará una dosis única de 80 µg de acetilcolina IV en 3 minutos (jeringa con 8 ml de la *solución complementaria*), tras lo cual se lavará con 3 ml de suero y se realizará una angiografía control.

5) OCT post acetilcolina.

a) Se mantienen las indicaciones anteriores.

b) Esta adquisición se realizará inmediatamente después del test de acetilcolina.

c) Se entiende que el test de acetilcolina ha terminado cuando:

Aparecen síntomas severos o vasoespasmo evidente tras la administración de cualquiera de las dosis. En caso de que no haya síntomas o vasoespasmo, el test con acetilcolina habrá terminado tras la tercera dosis (100 µg) en el caso de la coronaria izquierda o tras la dosis única en el caso de la coronaria derecha (80 µg).

6) Test con Nitroglicerina.

Se administran 200 µg de nitroglicerina intracoronaria y posteriormente se realizará angiografía control en la misma proyección del test de acetilcolina.

7) OCT post nitroglicerina.

a) Se mantienen las indicaciones anteriores.

b) Esta adquisición se realizará inmediatamente después de la nitroglicerina.



### **IX-3.4- MODELO DE RECOGIDA DE DATOS (COHORTE 5):**

Una parte de la información clínica de los pacientes de la Cohorte 5 fueron recogidos en un modelo CRF.

Código: [SAFE Study, REF.CEIm PI-18-994, 20/03/2018](#)



**NUMERO DE CASO:** \_\_\_\_\_ **INICIALES:** \_\_\_\_\_ **HOSPITAL:** \_\_\_\_\_

**FECHA PROCEDIMIENTO 3 AÑOS:**

**PROCEDIMIENTO**

**ACCESO:** \_\_\_\_\_ **CATÉTER:** \_\_\_\_\_ **FRENCHS:** \_\_\_\_\_

**COMPLICACIONES:** Sí/no \_\_\_\_\_ **TIPO COMPLICACIÓN:** \_\_\_\_\_

**OCT**

**ARTERIA EXPLORADA:** \_\_\_\_\_ **ROUNDS:** \_\_\_\_\_

**PATRÓN DE ABSORCIÓN:**

**VASOMOCIÓN ACETIL-COLINA**

**ARTERIA estudiada:** DA Cx CD TC

**ESPASMO:** no, <30%, 30-70%, >70% **ESPASMO DIFUSO:** SI NO

**ESPASMO REGIÓN ABSORB:** sí/ no

**DOLOR TORÁCICO:** No Típico Atípico

**CAMBIOS ST:** No Elevación ST Infradesnivel ST Cambios en T

**MILKING:** SI NO **SLOW FLOW:** SI NO

**VASOMOCIÓN NTG** **CAMBIO REGIÓN ABSORB:** Sí / No

**ANALÍTICA SEGUIMIENTO:** Hemoglobina (g/dl): \_\_\_\_\_ Creatinina (mg/dl): \_\_\_\_\_

Col total (mg/dl): \_\_\_\_\_ Col HDL (mg/dl): \_\_\_\_\_ Col LDL (mg/dl): \_\_\_\_\_

TG (mg/dl): \_\_\_\_\_ Hb glicosilada(%): \_\_\_\_\_ PCR (mg/L): \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO SEGUIMIENTO:**

**Estatinas (dosis):** \_\_\_\_\_ **Otros hipolipemiantes:** \_\_\_\_\_

**AAS (dosis):** \_\_\_\_\_ **Segundo antiagregante (dosis):** \_\_\_\_\_

**HALLAZGOS COMPORTAN CAMBIO TRATAMIENTO:** Sí / no

Si Sí, doble antiagregación con:

Anexo 3, CRF (Cohorte 5), Pag 2/2

### **IX-3.5- VARIABLES INCLUIDAS (COHORTE 5):**

Resumen de variables incluidas y analizadas en los pacientes de la Cohorte 5.

Código: [SAFE Study, REF.CEIm PI-18-994, 20/03/2018](#)

## **VARIABLES INCLUIDAS**

**BASALES:** Número identificador, Iniciales, Edad, sexo, IMC.

**FRCV:** Tabaquismo (activo, exfumador, no); HTA, DM (Insulinodependiente, no insulinodependiente, no).

**COMORBILIDADES:** EPOC, insuficiencia renal

**ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS:** IAM previo, BY-pass previo, Fibrilación auricular, FEVI (%).

**OTROS ANTECEDENTES:** Hb (g/dL), creatinina (mg/dL), CL total (mg/dL), LDL colesterol (mg/dL), HDL colesterol (mg/dL), TG (mg/dL)

**TRATAMIENTO** (al alta, tras implante): AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, AVK, NACO's, estatinas, tipo estatina, dosis estatina.

**PROCEDIMIENTO ÍNDICE** (implantación Absorb): Fecha (DD/MM/AAAA), Indicación (angina estable, angina inestable, NSTEMI, STEMI), número lesiones tratadas, arteria responsable (DA, Cx, CD, TC), dos o más lesiones tratadas

**CARACTERÍSTICAS LESIÓN:** Calcificación (por angio, si/no), clasificación de la lesión (ACC-AHA: A, B1, B2, C)

**CARACTERÍSTICAS PROCEDIMIENTO** (Baseline): Uso de técnica de imagen durante implantación (IVUS o OCT), Predilatación de la lesión, Utilización balón NC, Post-dilatación con NC, Tamaño diámetro balón (máximo, en mm), Atmósferas (máximo número), Diámetro Absorb (2.5, 3.0, 3.5), Longitud Absorb (mm), número Absorb implantados, tipo Absorb (primera o segunda generación)

**SEGUIMIENTO:** Angina, IAM (Q, no Q), fecha IAM, IAM de la arteria del Absorb (Q, no Q), Fecha IAM absorb, Nueva Revascularización Arteria (arteria del absorb, arteria distinta a la del absorb), nueva revascularización lesión (lesión del absorb, lesión distinta a la del absorb), Todo tipo de revascularización, Fecha revascularización. Restenosis Absorb. Trombosis Absorb (segura, probable, posible), Hospitalización, Causa hospitalización (cardíaca, no cardíaca), muerte, fecha muerte, causa muerte. Endpoint compuesto de eficacia (muerte cardíaca, revascularización arteria culpable por IAM o guiada por isquemia). Endpoint compuesto de

seguridad (trombosis definitiva o probable del Absorb, muerte cardiaca, IAM no fatal, cualquier tipo de revascularización).

**ANGIOGRAFIA DE CONTROL:** Fecha OCT control (DD/MM/AAAA).

**TRATAMIENTO** (actual): AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, AVK, NACO's, estatinas, otros hipolipemiantes.

**AG** (actual): LDL, CL total, HDL, TG, PCR.

**Análisis QCA:** número de lesiones, longitud de obstrucción, longitud scaffold.

In-scaffold assessment: Reference vessel diameter (pre, post implantation and 3 años fu; todo en mm), Minimum lumen diameter (pre, post, acute gain, 3 años fu; todo en mm), Percentage de estenosis (pre, post, 3 años fu, Restenosis binaria; todo en %), Ganancia neta (mm). In-segment assessment: diámetro luminal mínimo (post-procedimiento, 3 años, in-segment late lost, binary restenosis),

**Test vasomoción:** Arteria estudiada (izquierda, derecha), Flujo lento, Milking (DA, Cx, CD), Dolor (típico, atípico, no), Cambios repolarización (no, depresión ST, elevación ST, cambios onda T), Tipo espasmo (ninguno, focal, difuso), espasmo en zona absorb, Severidad espasmo (Ninguno, <30%, 30-70%, >70%), complicaciones (no, leves, graves, fatales), QCA (diámetro luminal medio tras ACH), Complicaciones (bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, otras).

Respuesta vasomotora: QCA post Nitro (diámetro luminal medio tras inyección NTG), QCA diámetro luminal medio tras acetilcolina

**HALLAZGOS OCT:** strut core area, strut area, lumen area (LA), scaffold area (SA), incomplete scaffold apposition area, neointimal área, Strut discontinuity, Thickness of coverage, patrón. French, Cateter guía, acceso, Rounds, arteria estudiada.

**CAMBIO TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE** (Tras el procedimiento): AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.



### **IX-3.6- CONSENTIMIENTO INFORMADO (COHORTE 5):**

Copia del consentimiento informado empleado durante la inclusión de los pacientes de la Cohorte 5.

Código: [SAFE Study, REF.CEIm PI-18-994, 20/03/2018](#)



## ESTUDIO SAFE-SUBESTUDIO A 5 AÑOS. HOJA DE INFORMACIÓN.

### Versión 2.0

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Ignacio J. Amat-Santos, Dr. Luis R. Goncalves-Ramírez. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

c/ Ramon y Cajal 3, 47005 (Valladolid). Teléfono 983420026.

#### INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Sus médicos han juzgado necesario realizarle una coronariografía con técnica de imagen (tomografía de coherencia óptica) y test de función endotelial/vasomotricidad debido a la previa implantación de un stent bioabsorbible. Hace aproximadamente cinco años se le implantó un dispositivo denominado stent bioabsorbible en una arteria coronaria. Este dispositivo se le implantó con el objetivo de aumentar el flujo sanguíneo al corazón en una zona que se consideró que estaba estrecha (estenosada más del 70%) y le estaba produciendo un daño. La diferencia fundamental de un stent bioabsorbible con un stent metálico convencional es que teóricamente los stents bioabsorbibles se reabsorben gradualmente en el organismo sin dejar ningún implante permanente. No obstante, recientemente se ha observado una tasa más alta de la esperada de complicaciones relacionada con estos dispositivos (en concreto se documentó un aumento del riesgo de oclusión aguda de la arteria coronaria por un trombo). Estas complicaciones pueden aparecer a partir del segundo y tercer año tras la implantación. Se cree que este aumento de complicaciones podría estar en relación con el proceso de absorción del dispositivo en la arteria. A pesar que la incidencia absoluta de dicha complicación es baja, sus médicos han considerado oportuno revisar el estado del stent bioabsorbible previamente implantado.

Lo que nos proponemos en este estudio es recoger información relativa a sus factores de riesgo cardiovascular, sus síntomas, y el resultado de algunas de las pruebas que se le ha realizado hasta ahora, incluyendo la coronariografía diagnóstica actual. Además, le pedimos permiso para consultar la evolución clínica en nuestros registros electrónicos, y posiblemente llamarle por teléfono en los próximos meses para hacerle algunas preguntas relativas a sus síntomas. Esta información la recogeremos en una base de datos, asegurándonos de proteger

su confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente, y nos servirá para conocer el grado de absorción del stent previamente implantado, la función endotelial coronaria/respuesta vasomotora coronaria tras la implantación de un stent bioabsorbible, y las implicaciones terapéuticas que de ellos se derivan. A usted el estudio le compromete a permitirnos utilizar datos de su historia clínica y contactar con usted para hacer un seguimiento. En función de los resultados de la prueba que se le ha indicado (coronariografía diagnóstica) es posible que emitamos alguna recomendación para optimizar el tratamiento médico que está tomando (en concreto es posible que se decida añadir algún fármaco para disminuir el riesgo de oclusión aguda de la arteria). En ningún caso le someteremos a pruebas, tratamientos ni riesgos adicionales por participar en este estudio.

#### BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Beneficios esperados. Su participación en el estudio nos permitirá conocer mejor el problema de la ausencia/patrones de absorción de los stents bioabsorbibles y el posible aumento del riesgo de oclusión tardía del stent (complicación que se presenta en forma de oclusión aguda de la arteria), así como la respuesta endotelial/vasomotora coronaria tras la implantación de dicho stent. En caso de observar un patrón de absorción del stent bioabsorbible que le pusiera en riesgo de presentar una oclusión aguda coronaria se le recomendaría alargar el tratamiento con doble antiagregación (aspirina 100 mg al día más clopidogrel 75 mg al día o prasugrel 10 mg al día) durante dos años más. En caso de que observemos una absorción correcta del dispositivo (stent bioabsorbible) solo le propondremos realizar un seguimiento clínico periódico, sin necesidad de cambiar el tratamiento médico que ya está tomando. En este caso pues, cabe la posibilidad de que no se obtengan beneficios inmediatos para su salud.

#### CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

#### EJERCICIO DE LOS DERECHOS ARCO (ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y OPOSICIÓN)

El Titular de los datos o su representante legal cuenta con los siguientes derechos en relación a la Protección de Datos Personales:

Acceso: podrá solicitar a su médico en el estudio que le informe sobre qué datos e información suya es con la que cuenta y cómo ha sido obtenida.



Rectificación: podrá solicitar a su médico en el estudio una rectificación de algún dato en particular o de todos (tales como: cambio de dirección, cambio de nombre, cambio de teléfono) si son incorrectos o inexactos.

Cancelación: podrá solicitar a su médico en el estudio la cancelación de un dato que resulte innecesario o no pertinente para la finalidad con la que fue recabado. El dato podrá ser bloqueado, es decir, será identificado y reservado con el fin de impedir su tratamiento.

Oposición: Se podrá oponerse al tratamiento de sus datos personales incluidos en su base de datos.

Para ejercer los Derechos ARCO podrá dirigirse a su médico en el estudio o al investigador principal:

Dr. Ignacio J. Amat-Santos. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. 47005, Valladolid. Tel. 983420026

Dr. Luis Renier Goncalves-Ramírez. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. 47005, Valladolid. Tel. 983420026

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

TÍTULO DEL ESTUDIO: SAFE-SUB ESTUDIO A 5 AÑOS

Yo (nombre y apellidos del paciente)

.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

-Comprendo que mi participación es voluntaria.

-Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- SI
- NO

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Representante

Yo (nombre y apellidos) .....en calidad de.....(relación con el Participante) de.....(nombre y apellidos del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:

.....  
(nombre del investigador)

-Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

-Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....  
(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que .....(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- SI
- NO

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Testigo

Yo.....(nombre y apellidos del testigo)  
declaro bajo mi responsabilidad que .....(nombre  
y apellidos del participante)

- Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer),  
la hoja de información que se le ha entregado.
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con:

.....  
(nombre del investigador)

-Comprende que su participación es voluntaria.

-Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este  
estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones  
detalladas en la hoja de información.

- SI
- NO

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

X

# BIBLIOGRAFÍA





1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
2. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):210-8.
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992;326(5):310-8.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(1). *N Engl J Med*. 1992;326(4):242-50.
7. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018.
9. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1(8058):263.

10. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316(12):701-6.
11. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. A Brief History of Coronary Artery Stents. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(5):312-9.
12. Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, Foerst J, Newell JB, Sakakura K, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation.* 2014;129(2):211-23.
13. Byrne RA, Stefanini GF, Capodanno D, Onuma Y, Baumbach A, Escaned J, et al. Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary. *EuroIntervention.* 2017.
14. Vert M. Bioabsorbable polymers in medicine: an overview. *EuroIntervention.* 2009;5 Suppl F:F9-F14.
15. Forrestal B, Case BC, Yerasi C, Musallam A, Chezar-Azerrad C, Waksman R. Bioresorbable Scaffolds: Current Technology and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J.* 2020;11(2).
16. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet.* 2008;371(9616):899-907.
17. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation.* 2011; 123 (7): 779-97.
18. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(20):1905-15.

19. Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, et al. Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2298-309.
20. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3332-42.
21. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):791-801.
22. Sabate M, Windecker S, Iniguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*. 2016;37(3):229-40.
23. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388(10059):2479-91.
24. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, AJ IJ, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2319-28.
25. Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, Webster M, Nieman K, Garcia-Garcia HM, et al. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(10):999-1009.

26. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373(9667):897-910.
27. Simsek C, Karanasos A, Magro M, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Regar E, et al. Long-term invasive follow-up of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: five-year results of multiple invasive imaging modalities. *EuroIntervention*. 2016;11(9):996-1003.
28. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):43-54.
29. Brugaletta S, Gori T, Low AF, Tousek P, Pinar E, Gomez-Lara J, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of a propensity score matching comparison: the BVS-EXAMINATION Study (bioresorbable vascular scaffold-a clinical evaluation of everolimus eluting coronary stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8 (1 Pt B): 189-97.
30. Bangalore S, Toklu B, Bhatt DL. Outcomes with bioabsorbable vascular scaffolds versus everolimus eluting stents: Insights from randomized trials. *Int J Cardiol*. 2016;212:214-22.
31. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;387(10018):537-44.
32. Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10025):1277-89.

33. de la Torre Hernandez JM, Garcia Camarero T, Lee DH, Sainz Laso F, Veiga Fernandez G, Pino T, et al. Procedural resources utilization and clinical outcomes with bioresorbable everolimus-eluting scaffolds and Pt-Cr everolimus-eluting stent with resorbable abluminal polymer in clinical practice. A randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(2):E25-E30.
34. Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Driessen RS, Lammertsma AA, van Rossum AC, Nap A, et al. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve after implantation of a bioresorbable vascular scaffold versus metal drug-eluting stent: an interim one-month analysis of the VANISH trial. *EuroIntervention.* 2016;12(5):e584-94.
35. Stone GW, Ellis SG, Gori T, Metzger DC, Stein B, Erickson M, et al. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomised trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1530-40.
36. Vakkosov KM, Kochergin NA, Kozyrin KA, Ganjukov VI. *Kardiologija.* 2018;58(12):30-5.
37. Rampat R, Mayo T, Hildick-Smith D, Cockburn J. A randomized trial comparing two stent sizing strategies in coronary bifurcation treatment with bioresorbable vascular scaffolds - The Absorb Bifurcation Coronary (ABC) trial. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(1):43-9.
38. Byrne RA, Alfonso F, Schneider S, Maeng M, Wiebe J, Kretov E, et al. Prospective, randomized trial of bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary stenting for myocardial infarction: the Intracoronary Scaffold Assessment a Randomized evaluation of Absorb in Myocardial Infarction (ISAR-Absorb MI) trial. *Eur Heart J.* 2019;40(2):167-76.
39. Lhermusier T, Ohayon P, Boudou N, Bouisset F, Campelo-Parada F, Roncalli J, et al. Re-endothelialisation after Synergy stent and Absorb bioresorbable vascular scaffold implantation in acute myocardial infarction: COVER-AMI study. *Trials.* 2019;20(1):210.

40. Pellicano M, Di Gioia G, Ciccarelli G, Xaplanteris P, Delrue L, Toth GG, et al. Procedural microvascular activation in long lesions treated with bioresorbable vascular scaffolds or everolimus-eluting stents: the PROACTIVE trial. *EuroIntervention*. 2020;16(2):e147-e54.
41. Lee SY, Kang DY, Hong SJ, Ahn JM, Ahn CM, Park DW, et al. Optical Coherence Tomography for Coronary Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: A Randomized Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(1):e008383.
42. Ueki Y, Yamaji K, Barbato E, Nef H, Brugaletta S, Alfonso F, et al. Randomized Comparison of Optical Coherence Tomography Versus Angiography to Guide Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: The OPTICO BVS Study. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(10):1244-50.
43. Seo J, Ahn JM, Hong SJ, Kang DY, Hong SJ, Her AY, et al. Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Drug-Eluting Stents for Diffuse Long Coronary Narrowings. *Am J Cardiol*. 2020;125(11):1624-30.
44. Mol JQ, Bom MJ, Damman P, Knaapen P, van Royen N. Pre-Emptive OCT-Guided Angioplasty of Vulnerable Intermediate Coronary Lesions: Results from the Prematurely Halted PECTUS-Trial. *J Interv Cardiol*. 2020;2020:8821525.
45. Gomez-Lara J, Salvatella N, Romaguera R, Brugaletta S, Nato M, Roura G, et al. Coronary vasomotor function and myocardial flow with bioresorbable vascular scaffolds or everolimus-eluting metallic stents: a randomised trial. *EuroIntervention*. 2020;16(2):e155-e63.
46. Smits PC, Chang CC, Chevalier B, West NEJ, Gori T, Barbato E, et al. Bioresorbable vascular scaffold versus metallic drug-eluting stent in patients at high risk of restenosis: the COMPARE-ABSORB randomised clinical trial. *EuroIntervention*. 2020;16(8):645-53.
47. Stone GW, Maehara A, Ali ZA, Held C, Matsumura M, Kjoller-Hansen L, et al. Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2289-301.

48. Kefer J, Chenu P, Gurne O, Maes F, Tamakloe T, Beauloye C. Reduction of Lipid-Core Burden Index in Nonculprit Lesions at Follow-Up after ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Study of Bioresorbable Vascular Scaffold versus Optimal Medical Therapy. *J Interv Cardiol.* 2021;2021:5590093.
49. Raber L, Onuma Y, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Backx B, Iniguez A, et al. Arterial healing following primary PCI using the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) versus the durable polymer everolimus-eluting metallic stent (XIENCE) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomised TROFI II study. *EuroIntervention.* 2016;12(4):482-9.
50. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(23):2852-62.
51. Kerkmeijer LSM, Renkens MPL, Tijssen RYG, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout KE, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Stents: Final 5-Year Results of the AIDA Randomized Clinical Trial. *EuroIntervention.* 2021.
52. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2016;387(10018):537-44.
53. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, Benn HA, Gaglia MA, Jr., Torguson R, et al. Scaffold Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention With ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(1):12-24.
54. Kang SH, Chae IH, Park JJ, Lee HS, Kang DY, Hwang SS, et al. Stent Thrombosis With Drug-Eluting Stents and Bioresorbable Scaffolds: Evidence From a Network Meta-Analysis of 147 Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(12):1203-12.



55. Nairooz R, Saad M, Sardar P, Aronow WS. Two-year outcomes of bioresorbable vascular scaffold versus drug-eluting stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart*. 2017;103(14):1096-103.
56. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, et al. Comparative Efficacy and Safety of Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2016;164(11):752-63.
57. Cassese S, Byrne RA, Juni P, Wykrzykowska JJ, Puricel S, Ndrepepa G, et al. Midterm clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents for percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2018;13(13):1565-73.
58. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, et al. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017;390(10096):760-72.
59. Collet C, Asano T, Miyazaki Y, Tenekecioglu E, Katagiri Y, Sotomi Y, et al. Late thrombotic events after bioresorbable scaffold implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2017;38(33):2559-66.
60. Shreenivas S, Kereiakes DJ, Ellis SG, Gao R, Kimura T, Onuma Y, et al. Efficacy and Safety of the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold in Females and Males: Results of an Individual Patient-Level Pooled Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(18):1881-90.
61. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Yoshikawa Y, Yaku H, Yamashita Y, et al. Very Late Scaffold Thrombosis of Bioresorbable Vascular Scaffold: Systematic Review and a Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(1):27-37.
62. Collet C, Asano T, Sotomi Y, Cavalcante R, Miyazaki Y, Zeng Y, et al. Early, late and very late incidence of bioresorbable scaffold thrombosis: a systematic review and

meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Minerva Cardioangiol.* 2017;65(1):32-51.

63. Zhang XL, Zhu QQ, Kang LN, Li XL, Xu B. Mid- and Long-Term Outcome Comparisons of Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2017;167(9):642-54.

64. Leonel J, Sericano JL, Secchi ER, Bertozzi C, Fillmann G, Montone RC. PBDE levels in franciscana dolphin (*Pontoporia blainvillei*): temporal trend and geographical comparison. *Sci Total Environ.* 2014;493:405-10.

65. Kang SH, Gogas BD, Jeon KH, Park JS, Lee W, Yoon CH, et al. Long-term safety of bioresorbable scaffolds: insights from a network meta-analysis including 91 trials. *EuroIntervention.* 2018;13(16):1904-13.

66. Felix CM, van den Berg VJ, Hoeks SE, Fam JM, Lenzen M, Boersma E, et al. Mid-term outcomes of the Absorb BVS versus second-generation DES: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197119.

67. Goel S, Pasam RT, Chava S, Sharma A, Malik BA, Ayzenberg S, et al. Three to four years outcomes of the absorb bioresorbable vascular scaffold versus second-generation drug-eluting stent: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95(2):216-23.

68. Ali ZA, Gao R, Kimura T, Onuma Y, Kereiakes DJ, Ellis SG, et al. Three-Year Outcomes With the Absorb Bioresorbable Scaffold: Individual-Patient-Data Meta-Analysis From the ABSORB Randomized Trials. *Circulation.* 2018;137(5):464-79.

69. Stone GW, Kimura T, Gao R, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. Time-Varying Outcomes With the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold During 5-Year Follow-up: A Systematic Meta-analysis and Individual Patient Data Pooled Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1261-9.

70. Verdoia M, Kedhi E, Suryapranata H, Galasso G, Dudek D, De Luca G. Poly (l-lactic acid) bioresorbable scaffolds versus metallic drug-eluting stents for the treatment

of coronary artery disease: A meta-analysis of 11 randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(4):813-24.

71. Zhang H, Zhao J, Xu Y, Zhang W, Sui Y, Liu Q, et al. Three-year outcome of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a comprehensive updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(5):421-7.

72. Ke J, Zhang H, Huang J, Lv P, Chen Y, Xu K, et al. Three-year outcomes of bioresorbable vascular scaffolds versus second-generation drug-eluting stents: Meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(31):e21554.

73. Ke J, Zhang H, Huang J, Lv P, Yan J. Mid-term outcomes of bioresorbable vascular scaffolds vs second-generation drug-eluting stents in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19458.

74. Nishi T, Okada K, Kitahara H, Kameda R, Ikutomi M, Imura S, et al. Intravascular ultrasound predictors of long-term outcomes following ABSORB bioresorbable scaffold implantation: A pooled analysis of the ABSORB III and ABSORB Japan trials. *J Cardiol.* 2021;78(3):224-9.

75. Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention.* 2015;10(10):1144-53.

76. Hoppmann P, Kufner S, Cassese S, Wiebe J, Schneider S, Piniček S, et al. Angiographic and clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable stents in routine clinical practice: Results of the ISAR-ABSORB registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(5):822-9.

77. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, Schmermund A, Jamshidi P, Nyffenegger T, et al. Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis

of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):921-31.

78. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Caramanno G, et al. Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention.* 2017;12(17):2110-7.

79. Everaert B, Felix C, Koolen J, den Heijer P, Henriques J, Wykrzykowska J, et al. Appropriate use of bioresorbable vascular scaffolds in percutaneous coronary interventions: a recommendation from experienced users : A position statement on the use of bioresorbable vascular scaffolds in the Netherlands. *Neth Heart J.* 2015;23(3):161-5.

80. Gori T, Weissner M, Gonner S, Wendling F, Ullrich H, Ellis S, et al. Characteristics, Predictors, and Mechanisms of Thrombosis in Coronary Bioresorbable Scaffolds: Differences Between Early and Late Events. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(23):2363-71.

81. Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, Seth A, Gao R, Ormiston J, et al. Effect of Technique on Outcomes Following Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: Analysis From the ABSORB Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(23):2863-74.

82. Tamburino C, Latib A, van Geuns RJ, Sabate M, Mehilli J, Gori T, et al. Contemporary practice and technical aspects in coronary intervention with bioresorbable scaffolds: a European perspective. *EuroIntervention.* 2015;11(1):45-52.

83. Tanaka A, Latib A, Kawamoto H, Jabbour RJ, Sato K, Miyazaki T, et al. Clinical outcomes of a real-world cohort following bioresorbable vascular scaffold implantation utilising an optimised implantation strategy. *EuroIntervention.* 2017;12(14):1730-7.

84. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, Daemen J, Wiebe J, Nef H, et al. Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis: The INVEST Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2330-44.

85. Ortega-Paz L, Brugaletta S, Sabate M. Impact of PSP Technique on Clinical Outcomes Following Bioresorbable Scaffolds Implantation. *J Clin Med*. 2018;7(2).
86. Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Muramatsu T, van Geuns RJ, de Bruyne B, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention*. 2014;9(11):1271-84.
87. Gori T, Schulz E, Hink U, Kress M, Weiers N, Weissner M, et al. Clinical, Angiographic, Functional, and Imaging Outcomes 12 Months After Implantation of Drug-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds in Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):770-7.
88. Abizaid A, Costa RA, Schofer J, Ormiston J, Maeng M, Witzenbichler B, et al. Serial Multimodality Imaging and 2-Year Clinical Outcomes of the Novel DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold System for the Treatment of Single De Novo Coronary Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(6):565-74.
89. Wiebe J, Dorr O, Ilstad H, Husser O, Liebetrau C, Boeder N, et al. Everolimus-Versus Novolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for the Treatment of Coronary Artery Disease: A Matched Comparison. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(5):477-85.
90. Cakal B, Cakal S, Karaca O, Omaygenc MO, Yilmaz FK, Gunes HM, et al. Long-term comparison of everolimus- vs. novolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in real world patients. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2020;16(4):391-8.
91. Durand E, Sharkawi T, Leclerc G, Raveleau M, van der Leest M, Vert M, et al. Head-to-head comparison of a drug-free early programmed dismantling polylactic acid bioresorbable scaffold and a metallic stent in the porcine coronary artery: six-month angiography and optical coherence tomographic follow-up study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):70-9.
92. Yahagi K, Yang Y, Torii S, Mensah J, White RM, Mathieu M, et al. Comparison of a Drug-Free Early Programmed Dismantling PDLLA Bioresorbable Scaffold and a

Metallic Stent in a Porcine Coronary Artery Model at 3-Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6).

93. Abizaid A, Carrie D, Frey N, Lutz M, Weber-Albers J, Dudek D, et al. 6-Month Clinical and Angiographic Outcomes of a Novel Radiopaque Sirolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold: The FANTOM II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(18):1832-8.

94. Simonsen JK, Holck EN, Carrie D, Frey N, Lutz M, Weber-Albers J, et al. Mechanical performance and healing patterns of the novel sirolimus-eluting bioresorbable Fantom scaffold: 6-month and 9-month follow-up by optical coherence tomography in the FANTOM II study. *Open Heart.* 2019;6(1):e000941.

95. van Zandvoort LJC, Dudek D, Weber-Albers J, Abizaid A, Christiansen EH, Muller DWM, et al. Intravascular ultrasound findings of the Fantom sirolimus-eluting bioresorbable scaffold at six- and nine-month follow-up: the FANTOM II study. *EuroIntervention.* 2018;14(11):e1215-e23.

96. Gasior P, Cheng Y, Xia J, Conditt GB, McGregor JC, Virmani R, et al. Two-year longitudinal evaluation of a second-generation thin-strut sirolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold with hybrid cell design in porcine coronary arteries. *Cardiol J.* 2020;27(2):115-25.

97. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Bose D, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet.* 2013;381(9869):836-44.

98. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Vermeersch P, et al. Safety and performance of the DRug-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *EuroIntervention.* 2016;12(2):e160-6.

99. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in

patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *Lancet*. 2016;387(10013):31-9.

100. Haude M, Ince H, Kische S, Abizaid A, Tolg R, Alves Lemos P, et al. Safety and clinical performance of a drug eluting absorbable metal scaffold in the treatment of subjects with de novo lesions in native coronary arteries: Pooled 12-month outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(7):E502-E11.

101. Verheye S, Wlodarczak A, Montorsi P, Torzewski J, Bennett J, Haude M, et al. BIOSOLVE-IV-registry: Safety and performance of the Magmaris scaffold: 12-month outcomes of the first cohort of 1,075 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98(1): E1-E8.

102. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2608-20.

103. Fajadet J, Haude M, Joner M, Koolen J, Lee M, Tolg R, et al. Magmaris preliminary recommendation upon commercial launch: a consensus from the expert panel on 14 April 2016. *EuroIntervention*. 2016;12(7):828-33.

104. Gross PL, Aird WC. The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(5):463-78.

105. Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. *Blood*. 2008;111(11):5271-81.

106. MacLeod DC, Strauss BH, de Jong M, Escaned J, Umans VA, van Suylen RJ, et al. Proliferation and extracellular matrix synthesis of smooth muscle cells cultured from human coronary atherosclerotic and restenotic lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(1):59-65.



107. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(2):433-9.
108. Anderson PG, Bajaj RK, Baxley WA, Roubin GS. Vascular pathology of balloon-expandable flexible coil stents in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(2):372-81.
109. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation.* 1998;98(3):224-33.
110. Hanke H, Kamenz J, Hassenstein S, Oberhoff M, Haase KK, Baumbach A, et al. Prolonged proliferative response of smooth muscle cells after experimental intravascular stenting. *Eur Heart J.* 1995;16(6):785-93.
111. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):157-63.
112. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.
113. de Prado AP, Perez-Martinez C, Cuellas C, Gonzalo-Orden JM, Diego A, Regueiro M, et al. Preclinical evaluation of coronary stents: focus on safety issues. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(1):74-99.
114. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(7):1500-10.
115. Perez de Prado A, Perez-Martinez C, Cuellas-Ramon C, Gonzalo-Orden JM, Regueiro-Purrinos M, Martinez-Fernandez B, et al. Scanning electron microscopy analysis of luminal inflammation induced by different types of coronary stent in an animal model. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(2):159-62.

116. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):333-42.
117. Nakazawa G, Finn AV, John MC, Kolodgie FD, Virmani R. The significance of preclinical evaluation of sirolimus-, paclitaxel-, and zotarolimus-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2007;100(8B):36M-44M.
118. Nakazawa G, Nakano M, Otsuka F, Wilcox JN, Melder R, Pruitt S, et al. Evaluation of polymer-based comparator drug-eluting stents using a rabbit model of iliac artery atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):38-46.
119. Lerman A, Eeckhout E. Coronary endothelial dysfunction following sirolimus-eluting stent placement: should we worry about it? *Eur Heart J*. 2006;27(2):125-6.
120. Muhlestein JB. Endothelial dysfunction associated with drug-eluting stents what, where, when, and how? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(22):2139-40.
121. Pendyala LK, Yin X, Li J, Chen JP, Chronos N, Hou D. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(12):1169-77.
122. van Beusekom HM, Sorop O, van den Heuvel M, Onuma Y, Duncker DJ, Danser AH, et al. Endothelial function rather than endothelial restoration is altered in paclitaxel- as compared to bare metal-, sirolimus and tacrolimus-eluting stents. *EuroIntervention*. 2010;6(1):117-25.
123. Binette TM, Taylor FB, Jr., Peer G, Bajzar L. Thrombin-thrombomodulin connects coagulation and fibrinolysis: more than an in vitro phenomenon. *Blood*. 2007;110(9):3168-75.
124. Falati S, Patil S, Gross PL, Stapleton M, Merrill-Skoloff G, Barrett NE, et al. Platelet PECAM-1 inhibits thrombus formation in vivo. *Blood*. 2006;107(2):535-41.
125. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18(1):4-25.

126. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
127. Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1990;19:3-16.
128. Moncada S. The 1991 Ulf von Euler Lecture. The L-arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand*. 1992;145(3):201-27.
129. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1774-7.
130. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*. 1989;3(9):2007-18.
131. Farhan S, Hemetsberger R, Matiasek J, Strehblow C, Pavo N, Khorsand A, et al. Implantation of paclitaxel-eluting stent impairs the vascular compliance of arteries in porcine coronary stenting model. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):144-51.
132. Hamilos M, Sarma J, Ostojic M, Cuisset T, Sarno G, Melikian N, et al. Interference of drug-eluting stents with endothelium-dependent coronary vasomotion: evidence for device-specific responses. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1(3):193-200.
133. Hamilos MI, Ostojic M, Beleslin B, Sagic D, Mangovski L, Stojkovic S, et al. Differential effects of drug-eluting stents on local endothelium-dependent coronary vasomotion. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(22):2123-9.
134. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP, Sianos G, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(2):166-70.
135. Jeanmart H, Malo O, Carrier M, Nickner C, Desjardins N, Perrault LP. Comparative study of cyclosporine and tacrolimus vs newer immunosuppressants mycophenolate mofetil and rapamycin on coronary endothelial function. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(9):990-8.

136. Kim JW, Seo HS, Park JH, Na JO, Choi CU, Lim HE, et al. A prospective, randomized, 6-month comparison of the coronary vasomotor response associated with a zotarolimus- versus a sirolimus-eluting stent: differential recovery of coronary endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(18):1653-9.
137. Kim JW, Suh SY, Choi CU, Na JO, Kim EJ, Rha SW, et al. Six-month comparison of coronary endothelial dysfunction associated with sirolimus-eluting stent versus Paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(1):65-71.
138. Kipshidze N, Leon MB. Endothelial dysfunction after drug-eluting stent was never predicted in preclinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1911; author reply 2-3.
139. Li J, Jabara R, Pendyala L, Otsuka Y, Shinke T, Hou D, et al. Abnormal vasomotor function of porcine coronary arteries distal to sirolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(3):279-85.
140. Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, et al. Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1305-9.
141. Pendyala LK, Li J, Shinke T, Geva S, Yin X, Chen JP, et al. Endothelium-dependent vasomotor dysfunction in pig coronary arteries with Paclitaxel-eluting stents is associated with inflammation and oxidative stress. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(3):253-62.
142. Pendyala LK, Matsumoto D, Shinke T, Iwasaki T, Sugimoto R, Hou D, et al. Nobori stent shows less vascular inflammation and early recovery of endothelial function compared with Cypher stent. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):436-44.
143. Togni M, Raber L, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Windecker S, et al. Local vascular dysfunction after coronary paclitaxel-eluting stent implantation. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):212-20.

144. Togni M, Windecker S, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):231-6.
145. Candell-Riera J, Martin-Comin J, Escaned J, Peteiro J. [Physiologic evaluation of coronary circulation. Role of invasive and non invasive techniques]. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(3):271-91.
146. Sitges M. [Facts and fiction about endothelial function: a new tool for the clinician?]. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(2):121-3.
147. Abrams J. Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 1992;70(8):30B-42B.
148. Prangani MA, Desai KP, Morrone D, Sidhu MS, Boden WE. The Role of Nitrates in the Management of Stable Ischemic Heart Disease: A Review of the Current Evidence and Guidelines. *Rev Cardiovasc Med.* 2017;18(1):14-20.
149. Abrams J. Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1996;77(13):31C-7C.
150. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, Feldman MD, Mehran R, Messenger JC, et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(4):509-18.
151. 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.
152. Karanasos A, Simsek C, Gnanadesigan M, van Ditzhuijzen NS, Freire R, Dijkstra J, et al. OCT assessment of the long-term vascular healing response 5 years after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(22):2343-56.

153. Karanasos A, Simsek C, Serruys P, Ligthart J, Witberg K, van Geuns RJ, et al. Five-year optical coherence tomography follow-up of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: changing the paradigm of coronary stenting? *Circulation*. 2012;126(7):e89-91.
154. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, Okamura T, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation*. 2010;122(22):2288-300.
155. Suwannasom P, Sotomi Y, Asano T, Koon JN, Tateishi H, Zeng Y, et al. Change in lumen eccentricity and asymmetry after treatment with Absorb bioresorbable vascular scaffolds in the ABSORB cohort B trial: a five-year serial optical coherence tomography imaging study. *EuroIntervention*. 2017;12(18):e2244-e52.
156. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, et al. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):620-32.
157. Serruys PW, Katagiri Y, Sotomi Y, Zeng Y, Chevalier B, van der Schaaf RJ, et al. Arterial Remodeling After Bioresorbable Scaffolds and Metallic Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):60-74.
158. Zhang YJ, Iqbal J, Nakatani S, Bourantas CV, Campos CM, Ishibashi Y, et al. Scaffold and edge vascular response following implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a 3-year serial optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(12):1361-9.
159. Goncalves-Ramirez LR, Gutierrez H, Cortes C, Gomez I, San Roman JA, Amat-Santos IJ. Functional and Structural Coronary Recovery at the 5-year Follow-up After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. An Optical Coherence Tomography Analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(4):357-9.

160. Goncalves-Ramirez LR, Gutierrez H, Rojas P, Cortes C, Serrador A, Ramos B, et al. Fully bioresorption of an Absorb bioresorbable vascular scaffold after scaffold restenosis. *Cardiol J*. 2019;26(2):209-11.
161. Goncalves-Ramirez LR, Gutierrez H, Julca F, Escanuela MGA, Varvaro G, Amat-Santos I. Coronary Vasoreactivity after Complete Bioresorption of Absorb BVS at 5-Year Follow-Up. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2 suppl 1):8-11.
162. Altisent OA, Goncalves-Ramirez LR, Fernandez L, Vilades D, Gutierrez E, Mitomo S, et al. Long-Term Intracoronary Structural and Vasomotor Assessment of the ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold. *Am J Cardiol*. 2022.
163. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, 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 Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1058-72.
164. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation*. 1990;82(4):1193-202.
165. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent:the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2006;2(3):286-94.
166. Suwannasom P, Sotomi Y, Ishibashi Y, Cavalcante R, Albuquerque FN, Macaya C, et al. The Impact of Post-Procedural Asymmetry, Expansion, and Eccentricity of Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stent on Clinical Outcomes in the ABSORB II Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9 (12): 1231-42.