



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

**VALORACIÓN CLÍNICA Y MULTIMODAL (POR IMAGEN
CARDÍACA Y FISIOLÓGICA CORONARIA) A LARGO Y A MUY
LARGO PLAZO DE LOS ARMAZONES VASCULARES
BIOABSORBIBLES (ABSORB) EN LESIONES CORONARIAS
COMPLEJAS (OCLUSIONES CORONARIAS CRÓNICAS)**

Livia Luciana Gheorghe



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

VALORACIÓN CLÍNICA Y MULTIMODAL (POR IMAGEN CARDÍACA Y FISIOLÓGICA CORONARIA) A LARGO Y A MUY LARGO PLAZO DE LOS ARMAZONES VASCULARES BIOABSORBIBLES (ABSORB) EN LESIONES CORONARIAS COMPLEJAS (OCLUSIONES CORONARIAS CRÓNICAS)

Tesis Doctoral

Livia Luciana Gheorghe

Directores

Dr. Antonio Serra Peñaranda Dr. Dabit Arzamendi Aizpurua

Tutor académico

Dr. Joan Cinca Cusculloa

Barcelona, 2022

AGRADECIMIENTOS

La tesis doctoral que hoy puedo presentar no ha sido solo un paso más en mi formación como cardióloga, ha sido mucho más...

Ha sido una etapa de mi vida en la que he tenido la gran suerte de conocer y aprender de personas que me han marcado la vida en el mejor de los sentidos. Lo he vivido como una época en la que los que me rodeaban conseguían ilusionarme, me hacían sentir que podía alcanzar mis metas y ser la mejor versión de mí.

Esta tesis está dedicada a todo el equipo de cardiología de Sant Pau.

En primer lugar, quiero dar las gracias a “MI JEFE”, ¡¡¡¡Dr. Serra!!!! No hay palabras para expresar mi gratitud por todo lo que me ha enseñado, por pedirme “perfeccionismo” en mi trabajo.

Dabit... Ni te imaginas qué orgullosa estoy de haber aprendido de ti y poder decir: “yo he sido la fellow de Arzamendi”. Si hoy en día, hago las cosas que hago y no me doy por vencida es porque TÚ me enseñaste a hacerlo...

Xavi, tú sabes que eres el director espiritual de mi tesis, si hubiera podido elegir/seleccionar/incluir tres directores, tú hubieras estado allí. Me enseñaste cómo ser metódica en todo lo que hago y dedicaste del tiempo que no tenías para ayudarme.
¡¡Gracias!!

Marcelo y Bea, vuestro compromiso con el tema que hemos desarrollado ha sido fundamental. ¡Gracias!

Doy las gracias al equipo de enfermería de Sant Pau y a mis co-fellows Leo DanDuch, Vic y Carlitos, gracias por cada día que hemos pasado juntos, estudiando y trabajando.

Le agradezco al Dr. Cinca que fuera mi tutor y que me guiara en cada momento de mi tesis.

!!!Y, por último, a Valico, mi chico, y a Sofía, mi bebé, os quiero muchísimo!!! Gracias
Vali por seguirme en cada momento de mi vida, y a ti, Sofía por haber estado tranquila
en mi barriga mientras mami escribía la tesis.

ABREVIATURAS

AAMax: área de la armazón máxima

AAMed: área de la armazón media

AAMin: área de la armazón mínima

Ach: acetilcolina

AIA: área de aposición incompleta del armazón

ALMax: área luminal máxima

ALMed: área luminal media

ALMin: área luminal mínima

ATM: atmósferas

AVB: armazón vascular bioabsorbible

DS: estenosis porcentual del diámetro

EACM: evento adverso cardiovascular mayor

EES: stent liberador de everolimus

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GEN: generación

IAM: infarto agudo de miocardio

IVUS: intravascular ultrasound (ecocardiografía intracoronaria)

LLL: late lumen loss (pérdida luminal tardía)

LPM: latido por minuto

MinLD: diámetro luminal mínimo

MedLD: diámetro luminal medio

MaxLD: diámetro luminal máximo

N: número

NC: no compliante

N/D: no disponible

OCC: oclusión coronaria crónica

QCA: angiografía coronaria cuantitativa

RDV: diámetro de referencia del vaso

RLD: revascularización de lesión diana

RMC: resonancia magnética cardíaca

RVD: revascularización de vaso diana

SFA: stent farmacoactivo

SD: desviación estándar

TCO: tomografía de coherencia óptica

TCMC: tomografía computarizada multicorte

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction

TS: trombosis de stent

SES: stent liberador de serolimus

ZES: stent liberador de zotarolimus

ÍNDICE

RESUMEN	10
SUMMARY	14
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. LA OCLUSIÓN CORONARIA CRÓNICA – LESIÓN CORONARIA A TRATAR	19
1.1.1. Prevalencia	20
1.1.2. Manejo de las oclusiones coronarias crónicas	20
1.1.3. Los beneficios de la revascularización percutánea de las oclusiones coronarias crónicas	21
1.1.4. La complejidad y el éxito de la revascularización de las oclusiones coronarias crónicas	21
1.1.5. El seguimiento a largo plazo de las oclusiones coronarias crónicas	22
1.1.6. La disfunción endotelial en la oclusión coronaria crónica	24
1.2. LOS STENTS CORONARIOS –TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LA OCLUSIÓN	
CORONARIA CRÓNICA	24
1.2.1. Los stents metálicos	24
1.2.2. Los stents bioabsorbibles	26
1.3. ABSORB AVB EN EL TRATAMIENTO DE LAS OCLUSIONES CORONARIAS CRÓNICAS	30
1.3.1. Primer concepto: utilidad clínica del AVB en OCC a medio plazo	30
1.3.2. Segundo concepto: utilidad clínica del implante de AVB en OCC a largo plazo	32
1.3.3. Estudio ABSORB-CTO.....	33
2. HIPÓTESIS	34
3. OBJETIVOS	36
4. MATERIAL Y MÉTODOS	38
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	39
4.2. DISPOSITIVO DE ESTUDIO	40
4.3. DETALLES DEL PROCEDIMIENTO: PREPARACIÓN DE LA LESIÓN Y ANGIOPLASTIA	
PERCUTÁNEA	40
4.4. SEGUIMIENTO CLÍNICO Y MULTIMODAL POR IMAGEN	47
4.5. DEFINICIONES DEL ESTUDIO	49
4.6. SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO - ANGIOGRAFÍA CORONARIA CUANTITATIVA	50
4.7. ANÁLISIS DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	51
4.8. ESTUDIO DE LA VASOMOTILIDAD CORONARIA	52
4.9. ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA	
MULTICORTE	53
4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	54
5. RESULTADOS	56
5.1. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO (3 AÑOS)	57
5.1.1. Características clínicas y angiográficas de los pacientes del estudio	57
5.1.2. Seguimiento clínico a largo plazo	58
5.1.3. Valoración angiográfica.....	60
5.1.4. Valoración por tomografía de coherencia óptica.....	62
5.1.5. Estudio de vasomotilidad con acetilcolina y nitroglicerina	66
5.2. SEGUIMIENTO MUY LARGO PLAZO (7 AÑOS)	69
5.2.1. Evolución clínica	69

5.2.2.	Análisis por tomografía computerizada multicorte	70
6.	<i>DISCUSIÓN</i>	72
6.1.	EVENTOS CLÍNICOS	74
6.2.	EVALUACIÓN MEDIANTE IMAGEN CORONARIA	84
6.3.	EVALUACIÓN MEDIANTE FISIOLÓGÍA CORONARIA.....	92
7.	<i>CONCLUSIONES</i>	95
8.	<i>FUTURAS PERSPECTIVAS</i>	98
9.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	100
10.	<i>ANEXO</i>	112

RESUMEN

Introducción:

Las oclusiones coronarias crónicas (OCC) son las lesiones coronarias más complejas de tratar, cuya prevalencia no es despreciable, conllevando una tasa mayor de eventos cardiovasculares, arrítmicos y mortalidad. Las técnicas de revascularización percutánea de la OCC han evolucionado de forma exponencial en los últimos años, ocupando un papel cada vez más importante. No obstante, los resultados a largo plazo confirman una tasa de reoclusión significativa, en parte por las características de las lesiones, por la presencia de importante material metálico (pacientes con oclusiones intrastent, oclusiones tratadas con múltiples stents), y por la imposibilidad de recuperación de la funcionalidad del endotelio vascular.

Desde hace más de una década, se han desarrollado diferentes armazones vasculares bioabsorbibles (AVB) que se han utilizado en varios escenarios. No obstante, dadas algunas de sus características (menor fuerza radial, mayor grosor de los struts) se ha evitado su utilización en pacientes con lesiones complejas como las OCC.

Por otra parte, hay varias hipótesis a favor de mayores beneficios de los AVB sobre los stents metálicos: 1) desaparición del material del armazón una vez reabsorbido, dejando la arteria libre de material metálico lo que puede dar una solución a los problemas relacionados con la mala aposición tardía debido al remodelado positivo y de esta manera reducir la trombosis tardía del stent; 2) remodelación positiva del lumen arterial con aumento de su tamaño ; y 3) recuperación de la función endotelial una vez reabsorbido el armazón con las implicaciones clínicas favorables que conlleva.

Hipótesis:

- Los AVB en las OCC son una alternativa viable a los stents metálicos con varias ventajas (desaparición del material del AVB, recuperación de la vasomotilidad, resolución de la mala aposición tardía).
- En el seguimiento a largo (3 años) y muy largo plazo (7 años) la reabsorción completa del AVB resuelve el problema de la mala aposición adquirida, permite la recuperación de la motilidad vascular, la remodelación positiva, y facilita la evaluación mediante la tomografía computerizada multicorte (TCMC) de los segmentos tratados.

Objetivos:

El objetivo principal del estudio fue investigar la factibilidad de la utilización de los AVB (Absorb™; Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) en lesiones coronarias complejas como la OCC a muy largo plazo tanto desde el punto de vista clínico como la valoración multimodal por imagen y estudio funcional.

Los objetivos secundarios del estudio fueron:

1. Valorar los resultados clínicos a largo y muy largo plazo tras implante de AVB en OCC (a los 3 y a los 7 años, respectivamente).
2. Valorar la permeabilidad del segmento tratado y el patrón de remodelación a los 3 años mediante angiografía coronaria y a los 7 años mediante TCMC (teniendo como comparativo el control angiografico al año y de TCMC a los 6 meses tras el implante de AVB).
3. Valorar el grado de absorción de los AVB a los 3 años y la resolución de la mala aposición tardía mediante tomografía de coherencia óptica (TCO).
4. Valorar el patrón de endotelización y remodelación intravascular mediante TCO a los 3 años, comparándolo con los resultados del control al año.

Métodos:

El ensayo ABSORB-CTO incluyó de forma prospectiva, consecutiva 33 pacientes con OCC (35 lesiones) durante el periodo 2013-2014 tratados mediante implante de AVB Absorb. Se realizó el siguiente seguimiento: 1) clínico a los 6 meses, y cada año hasta los 7 años; 2) angiográfico y por TCO al año y a los 3 años; 3) por TCMC a los 6 meses y a los 7 años. A los 3 años se evaluó la función endotelial mediante test de acetilcolina y nitroglicerina. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital y cada paciente firmó el consentimiento informado.

Resultados:

33 pacientes con 35 OCC fueron tratados con éxito mediante angioplastia con AVB. La mayoría fueron hombres (84%), con una edad media de 61.0 ± 9.7 años. En todos los casos, se realizó una adecuada preparación de la placa y medición del lumen arterial mediante IVUS. Se implantaron una media de 2.16 ± 0.9 AVB por lesión y una longitud de AVB de 52.5 ± 22.8 mm. Se comprobó el resultado por TCO y se postdilató con balón no compliant (NC) cuando fue necesario (70% de los casos). A los 7 años la mortalidad global y cardiovascular fue del 3%, la tasa de trombosis de AVB del 3%, y la reoclusión de AVB del 11.4%. Desde el tercer al séptimo año ningún paciente experimentó eventos coronarios isquémicos. Por angiografía, se observó una pérdida luminal tardía del diámetro mínimo del vaso de 0.23 ± 0.46 mm al año en comparación con el resultado final tras angioplastia ($p = 0.001$) y una ganancia de 0.05 ± 0.29 mm entre el primer y tercer año ($p = 0.220$).

La TCO mostró que, el porcentaje de estenosis del área neoíntimal progresó del 11.45% a los 12 meses al 17.10% a los 36 meses ($p < 0.001$) y el área media del AVB aumentó a

los 12 (+ 12%; $p < 0.001$) y a los 36 meses (+ 14.85%; $p = 0.001$). En 3 pacientes, la mala aposición tardía adquirida del AVB observada a los 12 meses fue completamente indetectable a los tres años. La mayoría de los casos (69%) respondieron a estímulos vasomotores dependientes/independientes del endotelio. La vasoconstricción a la acetilcolina fue la respuesta predominante (45% de los casos), demostrando la presencia de disfunción endotelial.

En el control por TCMC a los 7 años se observó una reducción no significativa del diámetro mínimo de los segmentos previamente tratados con AVB Absorb y ninguna estenosis significativa o reoclusión.

Conclusiones:

La recanalización exitosa de la OCC con la implantación de AVB se asocia a resultados clínicos y de imagen favorables y consistentes a muy largo plazo. A pesar de la restauración de la motilidad de los vasos, las OCC tratadas con éxito permanecen con cierto grado de disfunción endotelial. Los diferentes métodos de imagen coronaria son factibles y reproducibles en estos tipos de stents.

SUMMARY

Introduction:

Chronic total occlusions (CTO) are the most complex coronary lesions to treat, whose prevalence is not negligible, leading to a higher rate of cardiovascular and arrhythmic events and mortality. Percutaneous revascularization techniques for CTOs have evolved exponentially in recent years, playing an increasingly important role. However, the long-term results confirm a significant reocclusion rate, partly due to the characteristics of the lesions, the presence of significant metallic material (patients with in-stent occlusions, occlusions treated with multiple stents), and the impossibility of recovery of the functionality of the vascular endothelium.

For more than a decade, different bioresorbable vascular scaffolds (BVS) have been developed and used in various scenarios. However, given some of its characteristics (less radial force, thicker struts), its use has been avoided in patients with complex lesions such as CTO.

On the other hand, there are several hypotheses in favor of greater benefits of BVS over metallic stents: 1) disappearance of the scaffold material once reabsorbed, leaving the artery free of metallic material, which may provide a solution to the problems related to late malapposition due to positive remodeling and thus reduce late stent thrombosis; 2) positive remodeling of the arterial lumen with an increase in its size; and 3) recovery of endothelial function once the scaffold has been reabsorbed, with the favorable clinical implications that this entails.

Hypothesis:

- BVS in CTO are a viable alternative to metallic stents with several advantages (disappearance of BVS material, recovery of vasomotility, resolution of late malapposition).
- In long-term (3 years) and very long-term (7 years) follow-up, complete reabsorption of BVS resolves the problem of acquired malapposition, allows recovery of vascular motility, positive remodeling, and facilitates evaluation by multislice computed tomography (MSCT) of the treated segments.

Objectives:

The main objective of the study was to investigate the feasibility of using BVS (Absorb™; Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) in complex coronary lesions such as CTO in the very long-term follow-up, from a clinical point of view and imaging and functional study assessment.

The secondary objectives of the study were:

- Assess long-term and very long-term clinical results after AVB implantation in CTO (at 3 and 7 years, respectively).
- Assess the patency of the treated segment and the pattern of remodeling at 3 years by coronary angiography and at 7 years by MSCT (having as a comparison the angiographic control at one year and the MSCT at 6 months after BVS implantation).
- Assess the degree of absorption of BVS at 3 years and the resolution of late malapposition by optical coherence tomography (OCT).
- Assess the pattern of endothelialization and intravascular remodeling by OCT at 3 years, comparing it with the results of the control at one year.

Methods:

The ABSORB-CTO trial prospectively, consecutively included 33 patients with OCC (35 lesions) during the period 2013-2014 treated with AVB Absorb implantation. The following follow-up was performed: 1) clinical at 6 months, and every year up to 7 years; 2) angiographic and OCT at 1 and 3 years; 3) by MSCT at 6 months and 7 years. At 3 years, endothelial function was evaluated by acetylcholine and nitroglycerin tests. The study was approved by the Ethics Committee of the hospital and each patient signed the informed consent.

Results:

33 patients with 35 OCCs were successfully treated with BVS angioplasty. Most were men (84%), with a mean age of 61.0 ± 9.7 years. In all cases, adequate vessel preparation and measurement of the arterial lumen by IVUS were performed. A mean of 2.16 ± 0.9 BVS per lesion and a BVS length of 52.5 ± 22.8 mm were implanted. The result was verified by OCT and postdilated with a

noncompliant balloon (NC) when necessary (70% of cases). At 7 years, overall and cardiovascular mortality was 3%, the rate of BVS thrombosis was 3%, and BVS reocclusion was 11.4%. From the third to the seventh year, no patient experienced coronary ischemic events. By angiography, the late luminal loss at one year was 0.23 ± 0.46 mm ($p = 0.001$) and the late luminal gain was 0.05 ± 0.29 mm (comparing the results between the first and third year ($p = 0.220$)).

The OCT showed that the percentage of stenosis of the neointimal area progressed from 11.45% at 12 months to 17.10% at 36 months ($p < 0.001$) and the mean BVS area increased at 12 (+ 12%; $p < 0.001$) and at 36 months (+ 14.85%; $p = 0.001$). In 3 patients, late acquired BVS malapposition observed at 12 months was completely undetectable at 3 years. Most cases (69%) responded to endothelium-dependent/independent vasomotor stimuli. Vasoconstriction to acetylcholine was the predominant response (45% of cases), demonstrating the presence of endothelial dysfunction. At follow-up by MSCT at 7 years, a non-significant reduction in the minimum diameter of the segments previously treated with AVB Absorb and no significant stenosis or reocclusion were observed.

Conclusions:

Successful recanalization of OCC with BVS implantation is associated with very long-term consistent and favorable clinical and imaging outcomes. Despite restoration of vessel motility, successfully treated OCCs remain with some degree of endothelial dysfunction. The different coronary imaging methods are feasible and reproducible in these types of stents.

1. INTRODUCCIÓN

El proceso aterosclerótico a nivel de las arterias coronarias es progresivo y sus formas de manifestación incluyen desde una simple lesión fibrolipídica hasta lesiones muy complejas como la oclusión crónica total. La angioplastia coronaria mediante implante de stents metálicos es la técnica de elección para el tratamiento de las lesiones coronarias y cada vez cobra más peso en lesiones complejas como las oclusiones coronarias crónicas. El stent metálico evita el retroceso agudo de la placa tras la apertura de la arteria, y con el tiempo dadas sus propiedades se recubre de tejido neoíntimal. Este dispositivo se queda alojado de forma permanente en el lumen arterial y puede sufrir diferentes procesos de reestenosis, neoaterosclerosis e incluso trombosis. Así mismo, la presencia de un material “extraño” en el lumen arterial podría alterar la función endotelial del vaso. Por lo tanto, resultaría muy interesante la utilización de un stent reabsorbible, que ejerciese sus propiedades y desapareciese posteriormente. De este modo se evitarían los posibles inconvenientes de los stents metálicos; aún más importante sería el papel de éstos en el tratamiento de las lesiones complejas, dónde se sabe que existe un proceso inflamatorio con alteración del funcionamiento del endotelio.

Los armazones vasculares bioabsorbibles (AVB) son estructuras cuya absorción completa podría culminarse a los 3 años tras el implante, mostrando mayores ventajas a partir de este momento. Inicialmente era preciso demostrar la utilidad del implante de AVB en lesiones coronarias complejas, dado que el uso de estos dispositivos no se aconsejaba en las OCC debido a sus características (presencia de calcificación, dificultad para avanzar un dispositivo con peor navegabilidad, mayor grosor de struts).

En el estudio preliminar de nuestro centro^{1,2}, se observaron excelentes resultados tanto a corto plazo (tras implante de AVB) como a medio plazo (un año). La TCO realizada postimplante del AVB y al año mostro con mayor precisión la aposición, la endotelización

o la fractura del AVB. Además, a los 6 meses se demostró que los AVB, permiten de forma excelente la visualización del lumen arterial mediante TCMC.

No obstante, se necesitan más estudios para evaluar los beneficios de los AVB en este tipo de patología. Uno de los retos de los AVB es la recuperación de la vasomotilidad a nivel de la pared arterial una vez reabsorbido el dispositivo (a diferencia de los stents metálicos donde la vasomotilidad es inexistente).

Por otra parte, no hay actualmente ningún estudio que valore de forma multimodal los AVB en las OCC a largo y muy largo plazo.

Para poder demostrar este concepto, además de la evaluación clínica, se precisa seguimiento angiográfico, por TCO y TCMC. La TCMC es una técnica cuyo desarrollo creció de forma exponencial, no obstante, la presencia de stents metálicos sigue siendo su “Talón de Aquiles”. En el caso de los AVB en OCC, la evaluación del lumen arterial a muy largo plazo (>7 años) mediante TCMC, supondría la demostración de una ventaja de los stents bioabsorbibles frente a los metálicos, hecho que no ha sido estudiado hasta la actualidad.

Por tanto, este trabajo puede ser útil tanto a nivel clínico como imagen cardíaca, poniendo de manifiesto, la factibilidad de diferentes técnicas de imagen cardíaca en la esfera de la cardiología.

1.1. LA OCLUSIÓN CORONARIA CRÓNICA – LESIÓN CORONARIA A TRATAR

La oclusión coronaria crónica (OCC) se define como la oclusión completa del lumen de la arteria coronaria con flujo TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 0 y una evolución de más de 3 meses. Su fisiopatología está relacionada con la presencia de trombo (más del 40% de los pacientes con OCC habían presentado previamente un infarto

agudo de miocardio) que posteriormente se organiza en una estructura fibrótica y en algunos casos presenta calcificación en su trayecto. Los factores de riesgo para padecer OCC son los mismos que para la cardiopatía isquémica crónica.

1.1.1. PREVALENCIA

La cardiopatía isquémica es una patología muy prevalente, estando relacionada con la obstrucción significativa de al menos una de las arterias coronarias, donde las OCC pueden estar presentes en hasta el 52%³ de los casos. Los registros más recientes han mostrado una prevalencia del las OCC del 16-20% en pacientes isquémicos, y cuyo tratamiento era mayormente conservador^{4,5}.

1.1.2. MANEJO DE LAS OCLUSIONES CORONARIAS CRÓNICAS

El importante progreso de la cardiología intervencionista en la última década ha conllevado un creciente interés en torno al tratamiento percutáneo de las OCC. Inicialmente el tratamiento era mayormente conservador, remitiéndose a cirugía cardíaca tan solo una pequeña parte de los pacientes, especialmente cuando estaban implicadas más de una arteria coronaria, siendo una de ellas la arteria descendente anterior⁴. La revascularización percutánea de la OCC, a pesar de ser un procedimiento complejo, se realiza más a menudo, siempre y cuando los beneficios excedan los potenciales riesgos a corto y largo plazo.

1.1.3. LOS BENEFICIOS DE LA REVASCULARIZACIÓN PERCUTÁNEA DE LAS OCLUSIONES CORONARIAS CRÓNICAS

Durante la última década se han publicado numerosos estudios y registros en torno a los beneficios del tratamiento percutáneo de las OCC. Los estudios aleatorizados han mostrado mejoría de la sintomatología y de la calidad de vida, pero sin tener repercusión sobre la función ventricular o la supervivencia⁶. No obstante, múltiples registros, que incluyeron un número considerable de pacientes han podido demostrar tanto mejoría de la clínica (angina, disnea, capacidad funcional, depresión) como reducción de los eventos arrítmicos e incluso mejoría de la supervivencia^{7,8}.

1.1.4. LA COMPLEJIDAD Y EL ÉXITO DE LA REVASCULARIZACIÓN DE LAS OCLUSIONES CORONARIAS CRÓNICAS

La complejidad de las OCC ha sido estudiada y valorada mediante varios scores⁹. El J-CTO score es el más utilizado e incluye criterios como morfología del muñón, longitud de la oclusión (>20 mm), tortuosidad (ángulo >45°), presencia de calcificación (moderada-severa) e intento fallido de revascularización (cuanto más alto es el valor de este score mayor complejidad y dificultad para revascularizar). Cada ítem si está presente recibe un punto, con un score máximo de 5. La presencia de calcificación a nivel de la lesión dificulta el paso de guía y además en múltiples ocasiones, puede requerir de técnicas especiales para la preparación de la placa como la aterectomía rotacional, el balón de corte o el shockwave. Durante el paso de guías y en presencia de calcificación se pueden crear varios trayectos subíntimales. Todo este proceso de modificación de placa puede dañar aun más el endotelio vascular y puede generar tras el implante del stent zonas de aneurismas adquiridos, con mala aposición tardía del stent y riesgo de trombosis.

En presencia de severa calcificación, además de la buena preparación de la placa, es importante poder utilizar un stent que resista a la postdilatación agresiva si es precisa, para una adecuada expansión y aposición de éste.

Por otra parte, las OCC pueden ser largas, precisando la implantación de varios stents, lo que implica una importante longitud de segmento arterial cubierto con material metálico que conlleva a mayor riesgo de trombosis.

La tasa de éxito del procedimiento es del 85-90%, en los centros con experiencia. No obstante, esta tasa puede bajar hasta un 59% en una población no seleccionada. Es muy importante valorar los riesgos y los beneficios en cada caso, siendo siempre los beneficios superiores a los riesgos para justificar el procedimiento.

1.1.5. EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE LAS OCLUSIONES CORONARIAS CRÓNICAS

Pocos estudios han presentado los resultados del seguimiento a largo plazo y de éstos la mayoría solo describen la evolución clínica. La tasa de necesidad de nueva revascularización por re-obstrucción o nueva lesión en la zona de OCC es de hasta un 15% a los 5 años¹⁰ y de un 25% a los 10 años de seguimiento¹¹. No obstante, aunque el interés en la revascularización de la OCC ha aumentado exponencialmente, la incidencia "real" de reestenosis y reoclusión asintomáticas a largo plazo aún se desconoce dada la ausencia de un seguimiento sistemático mediante cateterismo o de TCMC.

Las principales complicaciones a largo plazo de la implantación de los stents metálicos en OCC podrían ser: la reestenosis, la re-oclusión (sintomática o asintomática), el proceso de neoaterosclerosis y la trombosis de stent.

La reestenosis intrastent se define como la reacumulación de material tisular dentro del lumen del vaso coronario a nivel del lugar de implantación del stent en el

intervencionismo previo, como consecuencia de una respuesta normal de cicatrización que presenta la pared vascular ante la producción del daño mecánico. El proceso se ha relacionado con múltiples factores entre los cuales se encuentran la longitud del stent implantado y el diámetro mínimo del vaso tras el implante del stent. Además, con las primeras generaciones de stents se observó una tasa mucho mayor de reestenosis que ha ido disminuyendo de forma significativa, tras la utilización de las nuevas generaciones de stents (stent recubiertos, con menor grosor de los struts).

La re-oclusión está en relación con la progresión de la lesión dentro del lumen arterial y podría estar determinada por la reestenosis, la neoaterosclerosis y la trombosis de stent. Puede ser sintomática, manifestándose como un infarto agudo de miocardio o asintomática en caso de presencia de circulación colateral, lo cual aportaría sangre a los tejidos en riesgo.

La trombosis de stent se manifiesta habitualmente como un infarto agudo de miocardio y se debe a la oclusión aguda en la zona donde se encuentra el stent implantado. Suele estar asociado entre otros a la suspensión temprana de la antiagregación, a la falta de recubrimiento neoíntimal de los stents, a la mayor longitud de stent y a la mala aposición de mismo.

La neoaterosclerosis es un proceso que se caracteriza por la formación de nueva placa fibrolipídica, la acumulación de cristales de colesterol y la calcificación. Se ha estudiado en detalle utilizando la TCO permitiendo caracterizar el tejido: inicialmente se observó una primera fase de recubrimiento neoíntimal y posteriormente una segunda fase que demostraba la presencia de depósitos de calcio, núcleos lipídicos o cristales de colesterol que se acompañaban de una reducción significativa del área luminal.

1.1.6. LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA OCLUSIÓN CORONARIA CRÓNICA

La disfunción endotelial no solo es un marcador de aterosclerosis, sino que en sí misma contribuye a la progresión de la aterosclerosis¹² por varios mecanismos, al promover la coagulación, vasoconstricción y reparación vascular deficiente o patológica.

La disfunción endotelial puede causar isquemia miocárdica incluso en ausencia de estenosis coronaria relevante. El stent metálico por sí mismo puede generar disfunción endotelial que especialmente puede estar más presente en el borde distal del stent¹³. El endotelio vascular en la OCC es siempre disfuncionante, dado que está totalmente dañado por el proceso de aterosclerosis. Durante la apertura del vaso se puede producir disección subíntimal, que contribuye una vez más al deterioro de la función endotelial.

1.2. LOS STENTS CORONARIOS –TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LA OCLUSIÓN CORONARIA CRÓNICA

1.2.1. LOS STENTS METÁLICOS

Tras la apertura de una OCC, el tratamiento es la implantación de un stent farmacoactivo (SFA) evitando de este modo el recoil agudo e implícitamente la trombosis del vaso. Se han descrito casos anecdóticos tratados solo con angioplastia simple/balón con droga, en aquellas situaciones en las que el vaso distal es de fino calibre.

Todas las generaciones de SFA han sido probadas en el contexto de las OCC y los resultados han sido publicados, pero la mayoría se han centrado en un seguimiento clínico y solo unos pocos han presentado el seguimiento angiográfico y no más allá de los 12 meses¹⁴ (**Tabla 1**). Los SFA de segunda generación han demostrado superioridad frente a los de primera generación en parte por sus propiedades antiproliferativas y por el menor

daño endotelial¹⁴, aunque la tasa de reestenosis a los 12 meses ha sido mayor del 10%, independientemente del tipo de stent utilizado.

Existen varias hipótesis que pueden explicar los mejores resultados de los SFA de segunda generación: 1) Poseen struts más finos compuestos de cobalto / cromo en comparación con los SFA de primera generación cuyos struts de acero inoxidable eran más gruesos; 2) Este hecho determina mayor flexibilidad y capacidad de navegabilidad, lo que puede ser importante en lesiones complejas como las OCC, reduciendo el riesgo de lesión del vaso y de fractura del stent, que se ha asociado a mayor tasa de reestenosis; 3) Contienen un polímero que permite una liberación más controlada del fármaco y que podría reducir la tasa de reestenosis.

Los resultados a muy largo plazo rara vez han sido publicados y se han centrado en el seguimiento clínico. Park et al¹¹, han descrito a los 10 años de seguimiento, en su estudio retrospectivo, no aleatorizado, en pacientes con OCC, una mortalidad cardíaca del 13.6% frente al 20.8% comparando una cohorte sometida a angioplastia frente a un grupo de tratamiento médico. La necesidad de nueva revascularización de la OCC fue del 10.2 % en el grupo de intervencionismo. Este grupo podría ser solo una parte del total de los pacientes con reoclusión o reestenosis de stent en OCC (la presencia de circulación colateral podría tener un papel protector en caso de reoclusión). A pesar de no ser un estudio aleatorizado, es un estudio que compara 2 grupos con características similares que ha podido demostrar la reducción de mortalidad, especialmente entre los 3 y 10 años en la cohorte de manejo invasivo.

Tabla 1. Seguimiento a medio plazo de los principales estudios del tratamiento percutáneo de las oclusiones coronarias crónicas

	CATOS ¹⁵		CIBELLES ¹⁶		PRISON III ¹⁷		PRISON IV ¹⁸		ABS-CTO ²
	1ºGen N:80	2ºGen N:80	1ºGen N:101	2ºGen N:106	1ºGen N:60	2ºGen N:62	2ºGen (SES) N:165	2ºGen (EES) N:165	AVB N:35
Tiempo seguimiento (meses)	9		9		8		9		12
Mortalidad (%)	2.5	1.3	2	0.9	0	0	0.06	0.01	0
IAM (%)	1.3	1.3	3	0	0	0	N/D	N/D	0
RVD (%)	13.7	7.5	10.9	8.5	8.3	4.8	N/D	N/D	0
RLD (%)	N/D	N/D	N/D	N/D	6.7	4.8	10.5	4	0
TS (%)	1.3	0	2	0	3.2	0	0.06	0.06	0
EACM (%)	17.5	10	15.8	11.3	8.3	6.5	9.6	5.3	0
Reestenosis (%)	13.7	14.1	10.7	8.6	10	9.7	N/D	N/D	0
Re-oclusión (%)	N/D	N/D	3.2	1.1	6.7	4.8	N/D	N/D	6

AVB: armazón bioabsorbible; EACM: eventos adversos cardiovasculares mayores; IAM: infarto agudo de miocardio; Gen: generación; N: número; N/D: no disponible; RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana; TS: trombosis de stent.

1.2.2. LOS STENTS BIOABSORBIBLES

La idea de utilizar material bioabsorbible, que actúe en el lugar preciso y que posteriormente desaparezca ha sido siempre interesante. Tiene aplicabilidad en diferentes campos de la medicina, especialmente en especialidades quirúrgicas. Los stents bioabsorbibles (armazones vasculares bioabsorbibles - AVB) se han desarrollado ante la necesidad de superar las posibles limitaciones que tienen los stents metálicos: la reestenosis, la mala aposición tardía permanente que puede incrementar el riesgo de trombosis y la disfunción endotelial generada por la presencia de material metálico dentro de la arteria.

Aunque hasta ahora, se han probado un total de 8 AVB en la práctica clínica, solo el Absorb AVB (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) se ha estudiado exhaustivamente.

El Absorb AVB se ha comparado con stents metálicos liberadores de everolimus de nueva generación en $\approx 10\ 000$ pacientes y 9 ensayos controlados aleatorios en diferentes escenarios incluyendo lesiones simples y complejas (STEMI, bifurcaciones, OCC).

No obstante, esta tecnología ha sufrido importantes cambios dado que, a pesar de tener una buena hipótesis, cada AVB ha presentado problemas de fuerza radial, trombosis o recoil con fractura y reestenosis.

ABSORB AVB

El Absorb AVB es la segunda generación de AVB comercializado por Abbott y consiste en una estructura polimérica de poli-L-lactida (PLLA) recubierta con una capa delgada de una mezcla 1: 1 de polímero de poli-D, L-lactida (PDLLA). El recubrimiento de PDLLA contiene y controla la liberación del fármaco antiproliferativo, $100\ \mu\text{g}$ de everolimus / cm^2 de armazón. Tanto PLLA como PDLLA son completamente bioabsorbibles y se degradan a ácido láctico, que es metabolizado a través del ciclo de Krebs. El Absorb BVS tiene los struts de un grosor de $157\ \mu\text{m}$ y un diseño en zigzag similar al stent XIENCE V (Abbott Vascular) (**Figura 1**). Los detalles del dispositivo se han descrito previamente¹⁹. Inicialmente, se adaptó la misma técnica de implante de stent como la de los SFA, pero debido a la menor fuerza radial del armazón, éste podría quedar infraexpandido (a no realizarse predilatación) o podría sufrir rotura al intentar postdilatar (postdilatación agresiva). Por este motivo se ha recomendado realizar una técnica de implante del armazón llamada “PSP”²⁰. Consiste en una predilatación a alta presión (ratio balón-vaso 1:1), adecuada selección del armazón e inflado según la ficha técnica (2 atms cada 5 segundos y mantener 20 segundos al final del inflado) y postdilatación con balón NC (diámetro mayor de 0.5 mm que en el armazón).

La mayor expectativa de este dispositivo era la restauración vascular plena tras la desaparición de éste después de un periodo transitorio de mantenimiento de la estructura del armazón. Además, se esperaba que, al no haber metal dentro de la arteria, se restableciesen las características del vaso sanguíneo (como son la pulsatilidad, la tensión cíclica y la fuerza tangencial fisiológica) que de otro modo se pierden.

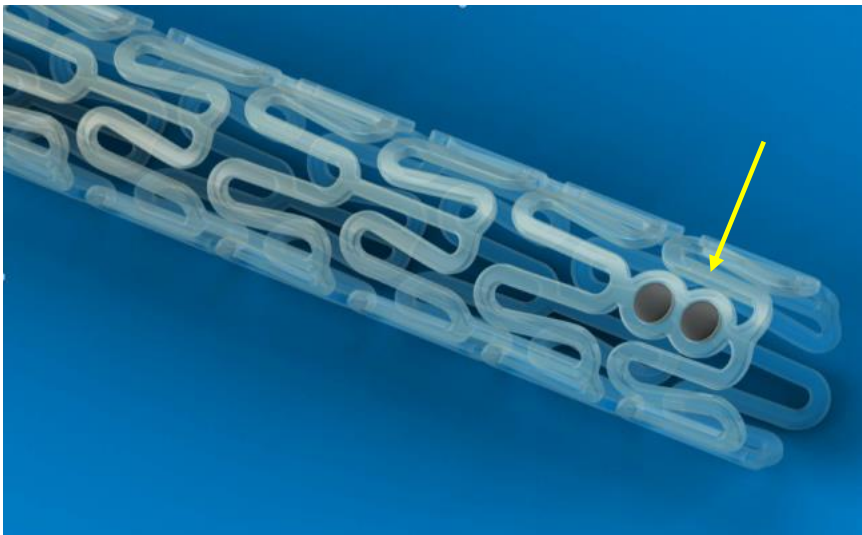
Además, otra de las ventajas que podrían tener los AVB era el tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias en pacientes jóvenes. La cardiopatía isquémica es una enfermedad progresiva y la necesidad de nuevo tratamiento sobre la lesión inicial (por reestenosis, reoclusión, neoaterosclerosis) es un hecho real. La nueva revascularización puede suponer, implante de nuevo stent, tratamiento con balón con droga o cirugía de revascularización coronaria. El implante de un nuevo stent, a pesar de ser una buena estrategia, aumenta el riesgo de nueva reestenosis y trombosis. La cirugía de revascularización coronaria podría ser una solución en este escenario, especialmente cuando esté involucrada la arteria descendente anterior. En presencia de stent metálico, este tipo de tratamiento es imposible. No obstante, en el caso de los AVB, la revascularización quirúrgica se podría realizar sin problemas, dado que el material del stent se absorbe en aproximadamente 3 años.

Los AVB se utilizaron inicialmente en lesiones simples²¹⁻²⁴ y posteriormente se probaron en lesiones más complejas como síndrome coronario agudo²⁵, lesiones con riesgo elevado de reestenosis^{26, 27} u OCC^{1, 28, 29}. Los resultados iniciales y a medio plazo fueron favorables, incluso en los estudios aleatorizados donde se comparó con los SFA Xience. En el seguimiento a largo plazo (3 años) incluyendo varios estudios (ABSORB III trial, AIDA Trial, ABSORB Japan) destaca una mayor tasa de trombosis del armazón tras el primer año³⁰, motivo por el cual el dispositivo se retiró del mercado en 2017. No obstante, se han identificado varios factores relacionados con la trombosis del stent como son la

inadecuada preparación de la lesión (solo en un porcentaje muy bajo se ha respetado la técnica de PSP), el tamaño del armazón (diámetro < 3 mm), diabetes etc. El seguimiento de estos ensayos continuó y a los 5 años mostraron resultados similares a los SFA sin aumento significativo de la tasa de trombosis³¹.

En cuanto al rendimiento a largo plazo de los AVB en lesiones complejas como las OCC, existe muy poca información, principalmente con seguimiento clínico y nunca mayor a 2 años.

Figura 1. Diseño del armazón bioabsorbible Absorb



Flecha amarilla muestra la presencia de marcadores radiopacos, presentes en ambas extremidades del AVB

1.3. ABSORB AVB EN EL TRATAMIENTO DE LAS OCLUSIONES CORONARIAS CRÓNICAS

1.3.1. *PRIMER CONCEPTO: UTILIDAD CLÍNICA DEL AVB EN OCC A MEDIO PLAZO*

Las posibles ventajas de los AVB en las OCC serían más evidentes tras la reabsorción del armazón. En las oclusiones crónicas se utilizan normalmente longitudes grandes de stents y a veces dado que es difícil apreciar el calibre del vaso (por hipoperfusión y vasoconstricción), puede infraestimarse el tamaño elegido de stent, lo que a largo plazo podría determinar una mala aposición tardía. Estos dos hechos fueron factores de riesgo para la trombosis de stent. En la hipotética situación de implante de stents bioabsorbibles, esta complicación podría ser evitada. Por otra parte, las otras ventajas, ya descritas, podrían ser la recuperación de la vasomoción de los vasos y la remodelación positiva con agrandamiento luminal tardío.

Hasta la retirada del dispositivo del mercado se han publicado alrededor de 500 casos de OCC tratados con Absorb AVB con la intención de demostrar el concepto, la seguridad y eficacia del AVB en OCC. Los 3 estudios más relevantes^{1, 28, 29} han mostrado una tasa de éxito del implante entre 98%-100% (a pesar de la complejidad de la lesión y de las características del AVB), con una longitud media del segmento con AVB de 55 mm. Además, se publicaron también los resultados a medio plazo, mostrando una tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM) menor al 5% (**Tabla 2**). La permeabilidad del segmento tratado se ha valorado por TCMC y/o angiografía coronaria observándose, en dos de los estudios una tasa de reoclusión asintomática del 6% (en el control a los 6 y 9 meses respectivamente)^{2, 29}.

Tabla 2. Eventos adversos cardiovasculares mayores en el seguimiento a medio plazo

	Número pacientes	Edad (años)	Tipo stent	Longitud total AVB (mm)	Seguimiento	EACM
Almalla ³²	97	N/D	SES vs EES		2 años	17.4% vs 15.7%
CATOS ¹⁵	160	63±12	SES vs ZES	45±20/43±21	1 año	10% vs 17.5%
Wohrle ³³	53	62±10	EES	79±36	1 año	6%
CIBELLES ¹⁶	207	63±11	SES vs EES	47±25/50±23	1 año	15.8% vs 11.3%
TWENTE ³⁴	59	63±10	ZES y EES	65±35	3 años	15.3%
Wiebe ²⁸	23	60±9	AVB	65±24	108 días	4%
Vaquerizo ²	33/35 OCC	61±10	AVB	52±23	1 año	0%*
Ojeda ²⁹	42/46 OCC	58±9	AVB	43±21	1 año	4.8%

AVB: armazón vascular bioabsorbible; EACM: eventos adversos cardiovasculares mayores; N/D: no disponible; SES: stent liberador de serolimus; ZES: stent liberador de zotarolimus; EES: stent liberador de everolimus.

Estos estudios han conseguido demostrar eficacia del implante de AVB en OCC, siempre y cuando se realiza una correcta técnica del implante: 1) preparación de la placa (utilización de balón NC, balón de corte, aterectomía rotacional); 2) adecuada medición del calibre del vaso utilizando ecografía intracoronaria (IVUS); 3) correcta implantación del AVB y; 4) evaluación del resultado final (utilizando TCO) con postdilatación del segmento si fuese preciso.

La adecuada preparación de la placa ha sido siempre promovida por nuestro grupo (especialmente en la esfera de las oclusiones coronarias crónicas - “OMG”- “Occlusions made good”) y debería ser aplicada en todo tipo de lesiones y stents utilizados.

Este primer concepto permitió establecer las bases del presente proyecto de doctorado.

1.3.2. *SEGUNDO CONCEPTO: UTILIDAD CLÍNICA DEL IMPLANTE DE AVB EN OCC A LARGO PLAZO*

A pesar de tener un interés clínico y científico cada vez mayor, los estudios que incluyen pacientes con OCC y seguimiento a largo plazo son escasos en lo que concierne los SFA y casi inexistentes en el caso de los stents bioabsorbibles. La mayoría de los estudios valoran como endpoint principal los eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte global, muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, nueva revascularización) pero no la eficacia de los stents de forma invasiva. Aunque hay poca información con respecto al tema, algunos estudios han mostrado una tasa de reoclusión/reestenosis asintomática de hasta el 40%.

Una vez demostrada la utilidad de los AVB en las OCC (aunque a una escala pequeña), se podría valorar las hipotéticas y potenciales ventajas a largo y muy largo plazo. En este sentido sería necesario una valoración clínica e invasiva.

La valoración invasiva incluye la realización de cateterismo cardíaco para evaluar la permeabilidad del vaso a largo plazo (>3 años) cuando supuestamente se ha absorbido el armazón. Además, permite la medición de los diámetros del vaso tanto en el segmento con armazón como proximal y distal a éste. De esta forma podemos evaluar la pérdida/ganancia en diámetro de la arteria y nos podría dar información sobre la remodelación (si existiese remodelación positiva, como potencial ventaja de los AVB).

Por otra parte, una vez absorbido el AVB se podría evaluar también la vasomotilidad de la arteria utilizando la prueba de acetilcolina y nitroglicerina para demostrar otra de las hipótesis sobre los AVB - la recuperación de la vasomotilidad.

La TCO es la técnica de elección para comprobar la desaparición del armazón dentro del lumen vascular. Su resolución es de hasta 15 micras y permite evaluar varios parámetros cualitativos y cuantitativos. Entre los parámetros cualitativos destacamos el tipo de

patrón neoíntimal, el grado y la distribución, y la persistencia/desaparición de la mala aposición (tras absorción del AVB). Entre los parámetros cuantitativos, podemos medir las áreas intra-armazón (mínima, referencia, máxima), o de mala aposición si existiese.

La TCMC es una técnica muy utilizada para evaluar las lesiones en vasos nativos, con algunas limitaciones importantes en caso de presencia de severa calcificación y material metálico (stents metálicos). La ventaja que los AVB tienen sobre los stents metálicos es que no producen artefacto a nivel del lumen arterial, permitiendo una buena evaluación del segmento donde se ha implantado el armazón. La presencia de pequeños marcadores radiopacos (**Figura 1**) son útiles para la orientación tanto durante el cateterismo, la TCO como en TCMC.

Todas estas ventajas de los AVB en la esfera de la TCMC hacen posible una evaluación no invasiva de los segmentos tratados mediante implante de AVB.

En resumen, para demostrar la eficacia a largo y muy largo plazo de los AVB en el contexto de las OCC se podrían utilizar las siguientes técnicas: angiografía y TCO, la prueba de vasomotilidad con acetilcolina y nitroglicerina (para el seguimiento a largo plazo - 3 años) y TCMC (para el seguimiento a muy largo plazo >7 años).

1.3.3. ESTUDIO ABSORB-CTO

Es un ensayo clínico, no aleatorizado llevado a cabo en un hospital de tercer nivel, aprobado por el Comité de Ética que incluyó entre 2013 y 2014, de forma consecutiva pacientes con OCC tratadas mediante implante de AVB. Los resultados inmediatos¹ y a medio plazo² han sido previamente publicados demostrando el primer concepto (eficacia de los AVB en OCC a corto y medio plazo). Este estudio es la base de la presente tesis doctoral.

2. HIPÓTESIS

El tratamiento percutáneo de las oclusiones coronarias crónicas con stents bioabsorbibles es factible y muestra ventajas a largo y muy largo plazo en cuanto a recuperación de la vasomotilidad coronaria, remodelación del lumen arterial y permeabilidad del vaso.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Evaluar la vasomotilidad y el remodelado coronario en oclusiones coronarias crónicas tratadas con stents bioabsorbibles mediante técnicas de imagen y fisiología coronaria.

Objetivos secundarios:

1. Valorar los resultados clínicos a 3 y a 7 años tras el implante de AVB en pacientes con OCC.
2. Valorar la permeabilidad del segmento tratado y el patrón de remodelación a los tres años mediante angiografía coronaria y a los siete años mediante TCMC teniendo como referencia el control angiográfico obtenido al año y el TCMC a los 6 meses tras implante de AVB.
3. Valorar el grado de absorción de los AVB a los 3 años y la resolución de la mala aposición tardía mediante TCO.
4. Valorar el patrón de endotelización y remodelación intravascular mediante TCO a los 3 años, comparándolo con los resultados del control al año.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio ABSORB-CTO es un ensayo clínico realizado en un hospital terciario que evaluó la seguridad y rendimiento del Absorb AVB (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) en el tratamiento de pacientes con al menos un OCC³⁶, con un diámetro del vaso de referencia entre 2.5 y 3.5 mm.

Los principales criterios de exclusión fueron:

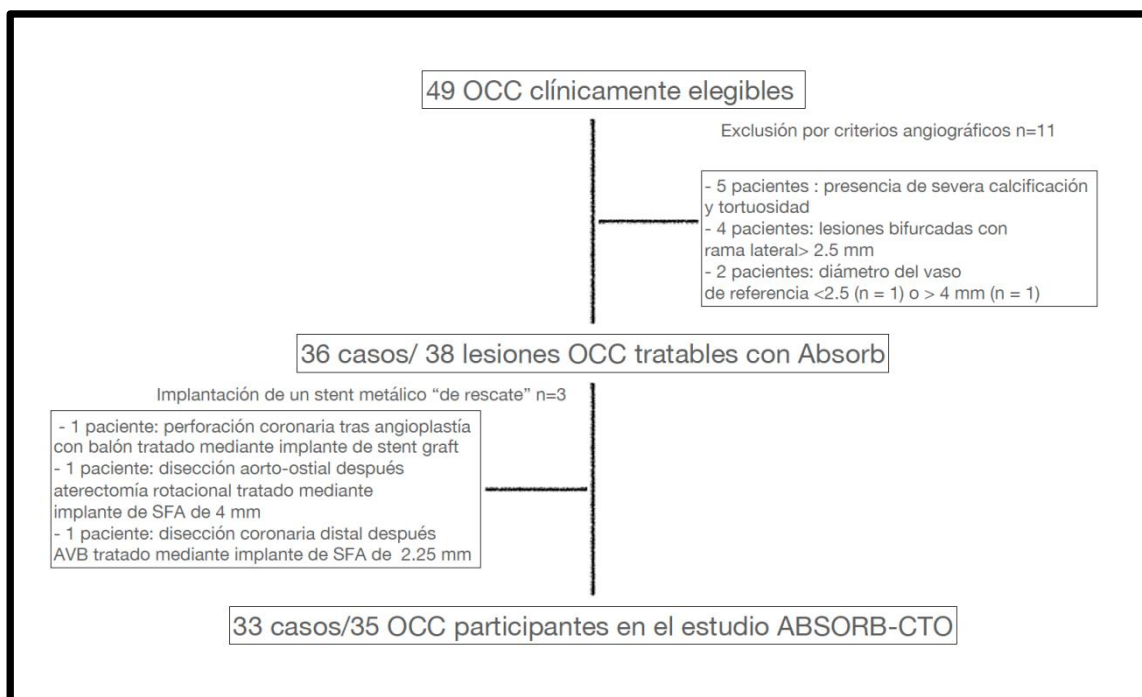
- lesiones localizadas en el tronco común izquierdo
- lesiones que involucran una bifurcación con una rama lateral con un diámetro ≥ 2.5 mm
- la presencia de una contraindicación para tomar medicación antiplaquetaria
- lesiones con vasos de referencia cuyo diámetro es < 2.5 o ≥ 4.0 mm.

La presencia de calcificación arterial de la lesión diana visualizada durante la angiografía no fue un criterio de exclusión predefinido y el operador pudo decidir si quería tratar o no con AVB. No obstante, como regla general, se excluyeron solo aquellas lesiones calcificadas y/o no dilatables a pesar de técnicas de modificación de placa (con balón de corte/ aterectomía rotacional), confirmadas mediante IVUS.

De los 47 pacientes/ 49 con OCC clínicamente elegibles, 14 pacientes (28.5%) fueron excluidos, debido a los criterios angiográficos predefinidos (n = 11) o debido a las complicaciones del procedimiento que requirieron la implantación de un stent metálico (n = 3). En resumen, desde febrero de 2013 hasta marzo de 2014, se incluyeron 33 pacientes (35 OCC) en el estudio ABSORB-CTO (**Figura 2**).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Figura 2. Población de estudio



4.2. DISPOSITIVO DE ESTUDIO

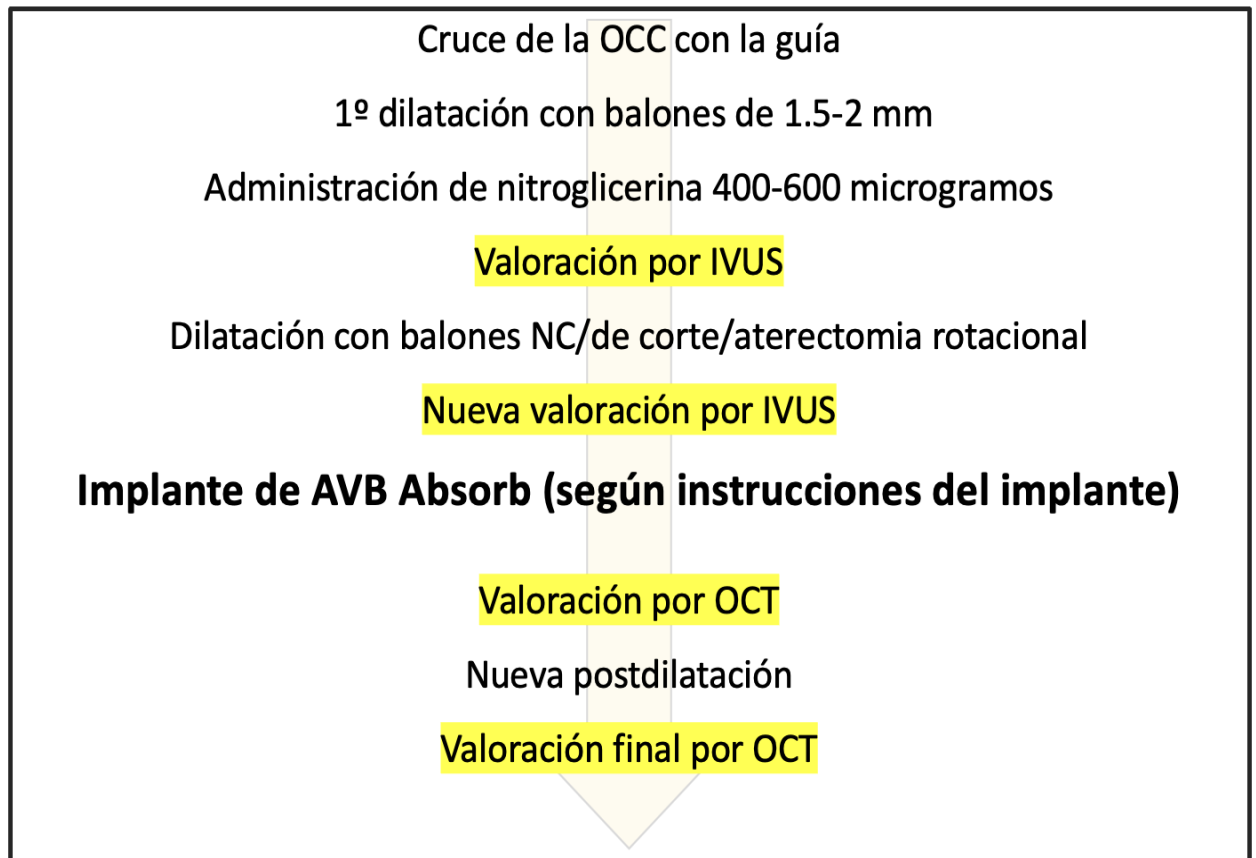
El Absorb es un armazón bioabsorbible de segunda generación totalmente bioabsorbible que se degrada a ácido láctico, que se metaboliza a través del ciclo de Krebs. Los struts del AVB Absorb presentan un grosor de 157 μm , están dispuestos en zigzag y conectados en 3 puntos, presentado un diseño similar al SFA XIENCE V (Abbott Vascular). Los detalles del dispositivo fueron descritos previamente³⁷.

4.3. DETALLES DEL PROCEDIMIENTO: PREPARACIÓN DE LA LESIÓN Y ANGIOPLASTIA PERCUTÁNEA

La angioplastia coronaria de la OCC se realizó de forma electiva en todos los casos. El protocolo del tratamiento de las OCC del hospital incluyó, previo al procedimiento, un estudio mediante TCMC y resonancia magnética cardíaca (RMC) para comprobar la

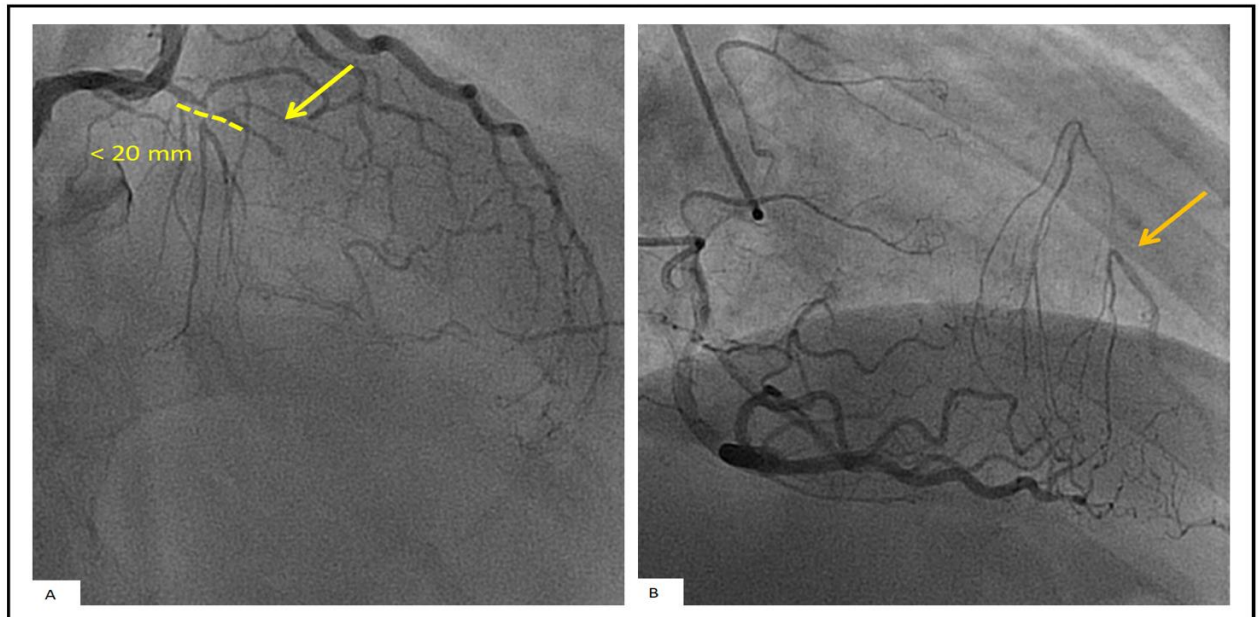
presencia de tortuosidad, calcificación y la viabilidad del tejido a revascularizar. El protocolo de angioplastia está representado en la **Figura 3**.

Figura 3. Protocolo de angioplastia en OCC con AVB Absorb



Tras una evaluación detallada incluyendo imágenes de angiografía y TCMC se decidió la estrategia de angioplastia a seguir: uso de inyección contralateral, elección del catéter guía, abordaje anterógrado o retrógrado y tipos de guías coronarias (**Figura 4**).

Figura 4. Fase de la evaluación angiográfica previa a la angioplastia en OCC con AVB Absorb.



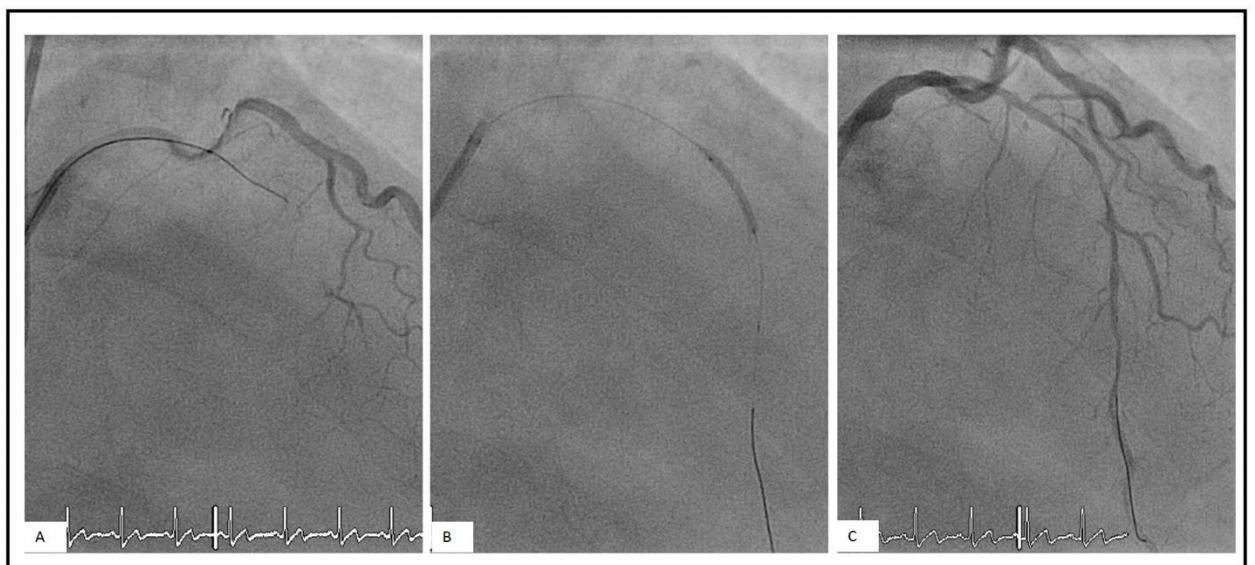
Evaluación detallada de la angiografía para establecer la estrategia de la angioplastia. A: Inyección anterógrada que muestra una primera oclusión en el segmento proximal de la descendente anterior (flecha amarilla). B: Inyección retrógrada que muestra una segunda oclusión en el segmento medio de la descendente anterior (flecha naranja).

Todos los pacientes recibieron previo a la intervención tratamiento antiplaquetario con ácido acetilsalicílico e inhibidor de la P2Y12.

Durante el procedimiento, el tiempo de coagulación activado se mantuvo por encima 250 segundos.

Una vez cruzada la oclusión con la guía coronaria, se predilató con balones de pequeño tamaño (diámetro de 1.5 o 2.0 mm). Después, se administró nitroglicerina intracoronaria (hasta 600 microgramos), se midió el tamaño del vaso y la longitud de la lesión mediante angiografía coronaria cuantitativa (QCA) y se eligió el diámetro apropiado del balón para realizar la preparación adecuada de la placa (**Figura 5**).

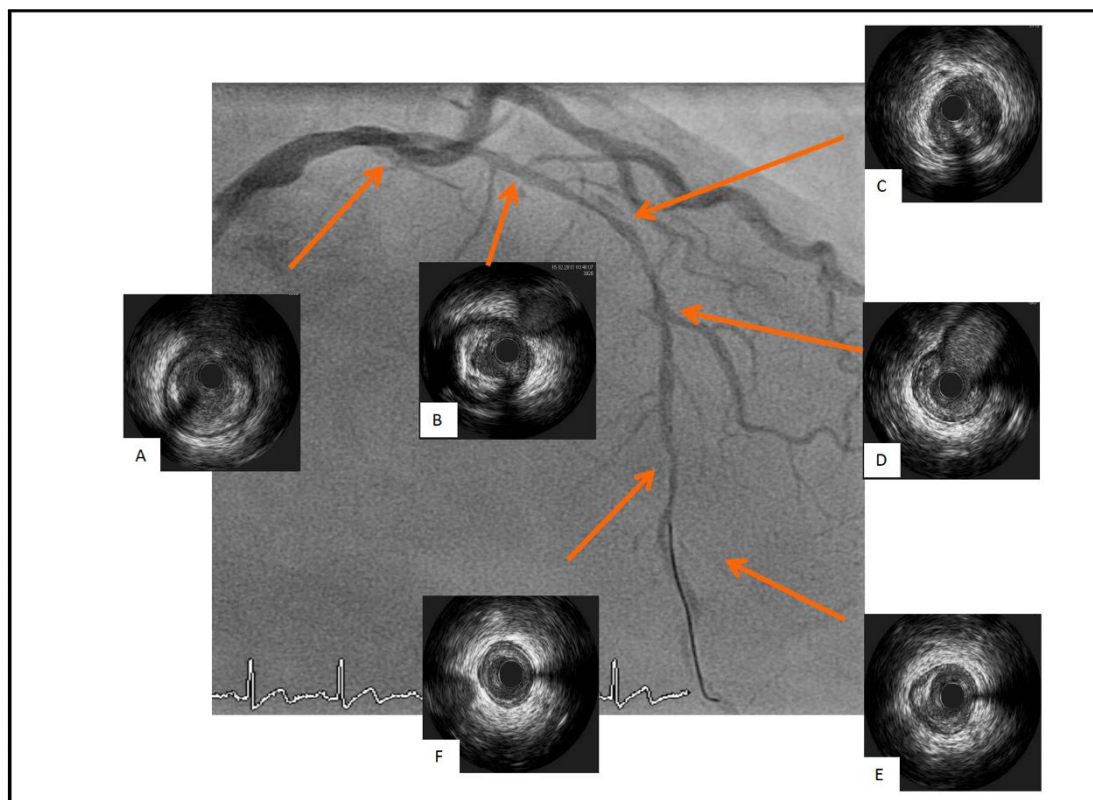
Figura 5. Fases de la técnica de angioplastia en OCC con AVB Absorb.



A: Cruce de la OCC con guía hidrofílica. B: Predilatación con balón de 2.0x15 mm. C: Imagen angiográfica tras predilatación y administración de 400 microgramos de nitroglicerina.

Para valorar las características morfológicas y anatómicas de la lesión (placa fibrocalcificada o calcificada no aparente angiográficamente y áreas de expansión inadecuada) se utilizó el IVUS con un transductor de 40 MHz (**Figura 6**).

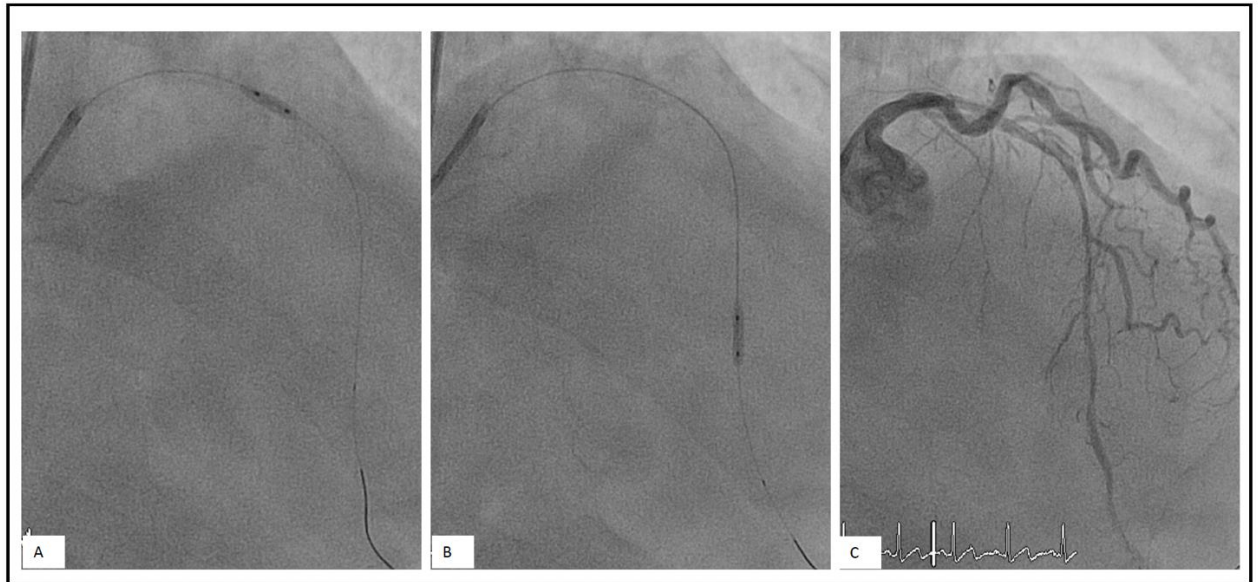
Figura 6. Valoración mediante IVUS de las lesiones coronarias en pacientes con la OCC tratados con AVB Absorb.



A: Placa fibrolipídica en el segmento proximal. B: Placa con calcificación a las 6-9 horas. C: Zona de disección. D: Bifurcación descendente anterior-diagonal. E y F: vaso distal de la descendente anterior con placa fibrolipídica.

Durante la predilatación y cuando fue necesario se utilizaron balones de corte o NC (ratio balón / arteria 0.7-1: 1) para minimizar el riesgo de infraexpansión del armazón (**Figura 7**).

Figura 7. Fases de la preparación de la placa tras valoración por IVUS en pacientes con OCC tratados con AVB Absorb.

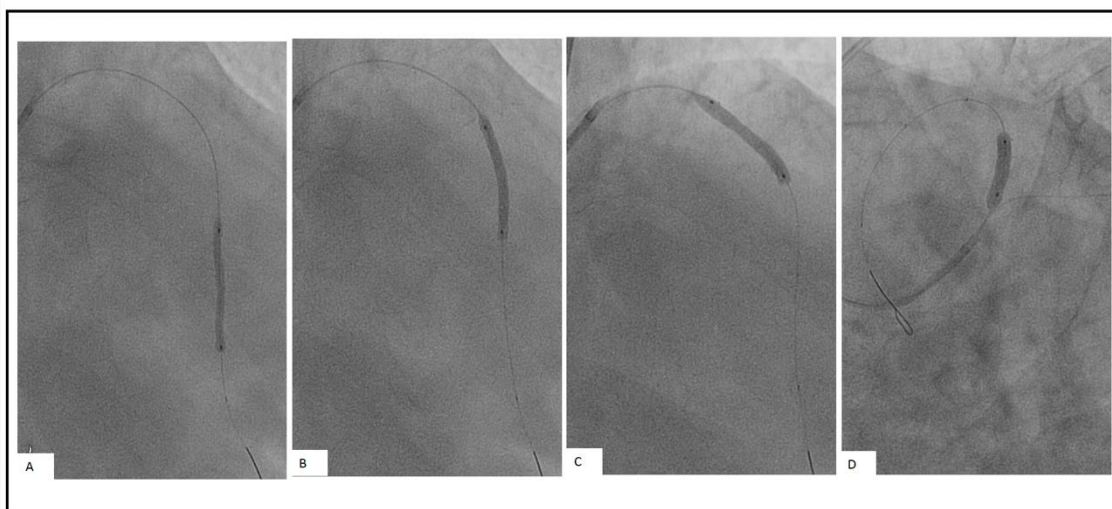


A y B: Predilatación con balón de corte de 2.5x6 mm. C: Resultado angiográfico tras predilatación.

El resultado de la preparación de la placa se verificó nuevamente mediante IVUS. Si la predilatación era óptima, se seleccionaba el AVB de acuerdo con las mediciones obtenidas por IVUS y se implantaba siguiendo las instrucciones de uso (**Figura 8**):

- aumento de la presión de inflado de 2 atm cada cinco segundos hasta 12-14 atm
- si se precisa solapamiento, se realiza de forma minuciosa, implantándose primero el AVB distal con un máximo de solapamiento de 1-2 mm
- postdilatación si es necesaria con un balón NC más corto y con un diámetro máximo de 0.5 mm mayor que el diámetro del AVB a presión nominal.

Figura 8. Implante de 4 AVB Absorb desde distal a proximal en la descendente anterior.

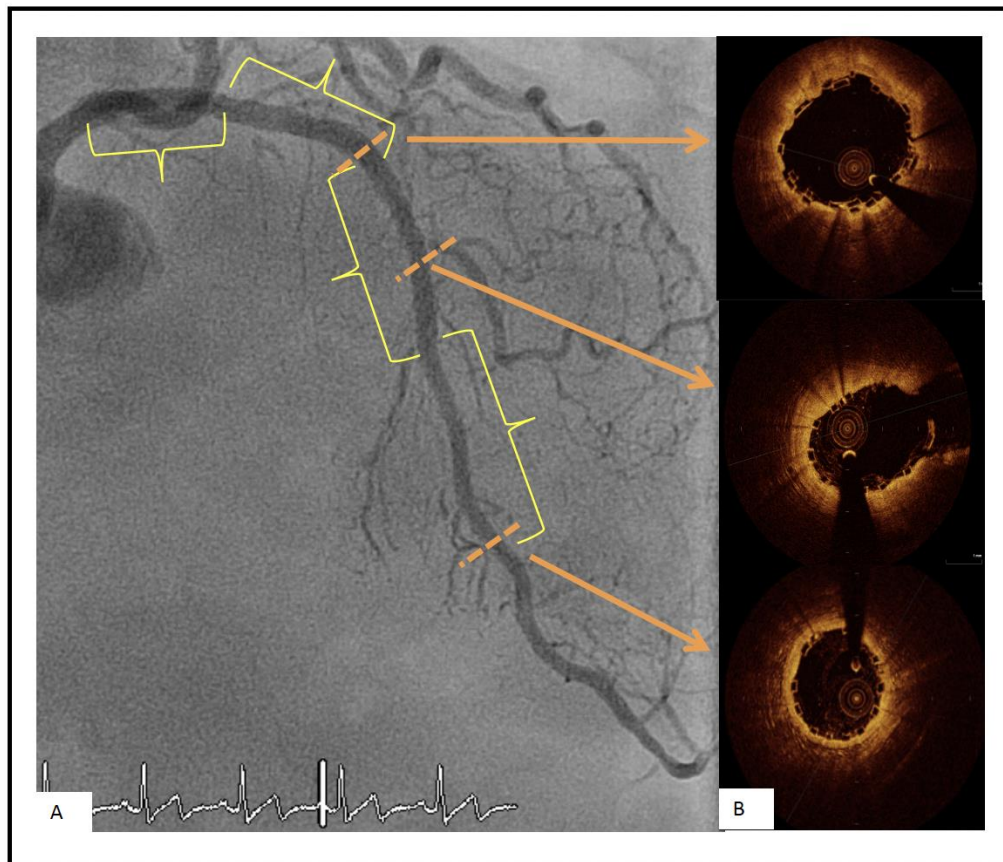


A: Implante de AVB Absorb de 2.5x28 mm. B: Implante de AVB Absorb de 3.0x28 mm. C: Implante de AVB Absorb de 3.5x28 mm. D: Implante de AVB Absorb de 3.5x18 mm.

Se consideró éxito agudo del procedimiento coronario cuando la estenosis residual final en el armazón era inferior al 30%, con flujo TIMI 3 y sin ninguna complicación.

La angiografía de control se realizó tras la administración de nitroglicerina, utilizando dos proyecciones ortogonales para permitir el análisis de QCA. Finalmente se realizó estudio por TCO de todo el segmento tratado y si se observó una estenosis residual superior al 20% o mala aposición dentro del AVB, se procedió a una nueva postdilatación con balón NC de alta presión (**Figura 9**).

Figura 9. Resultado angiografico final tras el implante de stents AVB Absorb descendente anterior.



A: Resultado angiográfico final tras implante de 4 AVB Absorb con una longitud total de 116 mm. B: TCO con adecuada aposición y expansión de los AVB a varios niveles: desde proximal (imagen superior), media (incluyendo la bifurcación con ramo diagonal), y distal (imagen inferior).

4.4. SEGUIMIENTO CLÍNICO Y MULTIMODAL POR IMAGEN

El estudio se desarrolló para la valoración global, multimodal por imagen de la eficacia del implante de AVB en OCC y comprobar las potenciales ventajas que podría aportar la tecnología bioabsorbible. Desde el inicio se planteó un seguimiento a muy largo plazo.

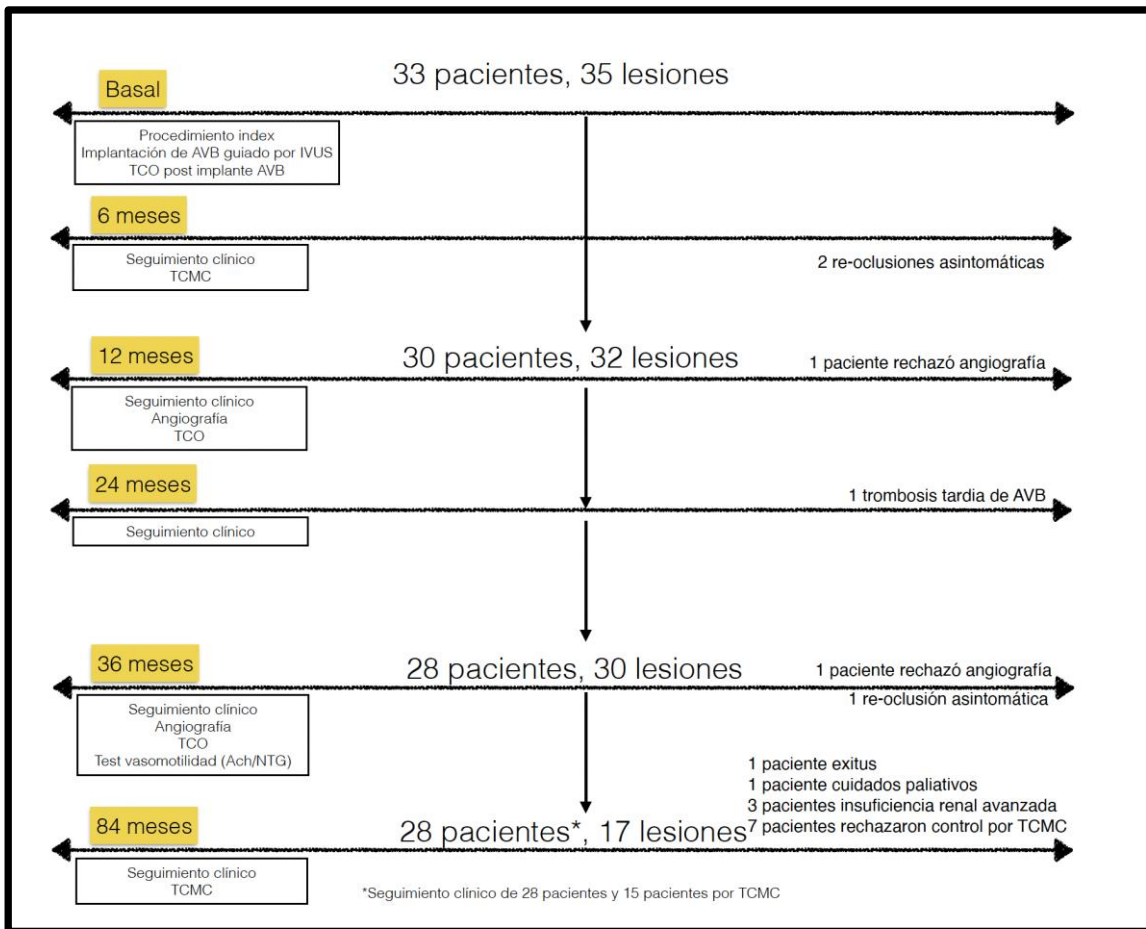
Los resultados a corto y medio plazo han sido publicados previamente por nuestro equipo^{1,2}.

El estudio del seguimiento y la valoración multimodal a largo y muy largo plazo, forman la presente tesis doctoral.

El diseño del estudio está representado en la **Figura 10** e incluye los siguientes pasos:

1. Seguimiento clínico: basal, a los 6 meses, a 1 año, a los 2 años, a los 3 años y a los 7 años
2. Seguimiento angiográfico que permite realizar la comparación de los resultados: basal, a 1 año y a los 3 años
3. Seguimiento por TCO que permite realizar la comparación de los resultados: basal, a 1 año y a los 3 años
4. Seguimiento mediante TCMC que permite realizar la comparación de los resultados: a los 6 meses y a los 7 años
5. Estudio funcional mediante test de acetilcolina/ nitroglicerina a los 3 años (tras la reabsorción del AVB).

Figura 10. Diseño del estudio Absorb-CTO



4.5. DEFINICIONES DEL ESTUDIO

El éxito agudo del procedimiento se definió como el logro del implante del AVB con una estenosis residual inferior al 30% (por QCA y confirmada por TCO) y con flujo TIMI 3.

El éxito agudo del dispositivo se definió como el avance exitoso e implante del AVB para cubrir la lesión diana y retirada del sistema de liberación. Tras el implante de AVB la estenosis residual debería ser inferior al 30%, con flujo TIMI 3 y sin necesidad de implante de otros stents diferentes de los utilizados en el estudio.

La trombosis del AVB se definió utilizando la clasificación del “Academic Research Consortium” según fuese una trombosis de stent definitiva o probable, tanto en el momento de la angioplastia como en el seguimiento.

La muerte del paciente en caso de no poderse establecer la causa se clasificó como *muerte cardíaca*.

La revascularización de la lesión diana (RLD) fue considerada cualquier angioplastia de una lesión significativa a nivel del AVB y en los 5 mm proximal o distal a los bordes del AVB.

La revascularización del vaso diana (RVD) representa la revascularización del vaso donde se implantó el AVB, a cualquier nivel de éste.

Los eventos cardíacos adversos mayores (EACM) se definieron como la combinación de revascularización de la lesión diana, infarto agudo de miocardio y muerte cardíaca.

Seguimiento a medio plazo: 1 año.

Seguimiento a largo plazo: 3 años.

Seguimiento a muy largo plazo >5 años.

4.6. SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO - ANGIOGRAFÍA CORONARIA CUANTITATIVA

El seguimiento angiográfico completo (post-procedimiento, a los 12 y a los 36 meses) se realizó en 28 pacientes (30 lesiones) (**Figura 10**). Dos pacientes rechazaron el cateterismo a los 12 meses y 36 meses respectivamente.

Por cada paciente y cada lesión se analizaron los siguientes segmentos: el segmento tratado mediante AVB, los segmentos peri-armazón (definidos como los 5 mm proximal o distal del borde del armazón) y el segmento distal (definido como el segmento coronario distal del segmento distal peri-armazón).

Los pequeños marcadores radiopacos (37 μm) en los extremos de los armazones ayudaron a la localización del stent no visible por angiografía. El análisis por QCA se realizó en 2 planos ortogonales y por cada lesión después del procedimiento, a los 12 y a los 36 meses de seguimiento.

El análisis de QCA fue realizado por un laboratorio independiente (Barcelona Cardiac Imaging Core-Lab [BARCICORE-lab]) de acuerdo con el procedimiento estándar, utilizando software dedicado (CAAS, versión 5.9; Pie Medical BV, Maastricht, Holanda). Los parámetros QCA medidos fueron: diámetro luminal mínimo (MinLD), diámetro de referencia del vaso (RVD, obtenido por métodos interpolados), diámetro luminal medio (MedLD), diámetro luminal máximo (MaxLD), estenosis porcentual del diámetro (DS) y pérdida luminal tardía (LLL, definida como la diferencia entre la MinLD en el seguimiento y el MinLD post-procedimiento después de la administración de nitroglicerina) y la ganancia luminal tardía. La información más detallada sobre la metodología QCA fue previamente descrita³⁷.

4.7. ANÁLISIS DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La TCO utilizando el sistema Dragonfly C7-XR; St. Jude Medical, Plymouth, Minnesota se realizó post-procedimiento, a los 12 y a los 36 meses. El análisis de la TCO se llevó a cabo por un laboratorio independiente (BARCICORE-lab). Se evaluaron las secciones transversales continuas con un intervalo longitudinal de 1 mm dentro de todo el segmento con armazón y 5 mm proximal y distal al borde del armazón, para cada lesión en parte y en los 3 momentos previamente mencionados (post-procedimiento, a los 12 y a los 36 meses).

Se registraron los siguientes parámetros cuantitativos: área luminal mínima (ALMin), área luminal media (ALMed), área luminal máxima (ALMax), área del armazón mínima (AAMin), área del armazón media (AAMed), área del armazón máxima (AAMax), estenosis residual del lumen y armazón (%), área de aposición incompleta del armazón (AIA) y área de mala aposición tardía del armazón.

En cuanto a los parámetros cualitativos se registró la presencia de fractura del armazón, la presencia de mala aposición y el patrón de endotelización.

4.8. ESTUDIO DE LA VASOMOTILIDAD CORONARIA

A los 36 meses (considerado el momento de absorción completa del AVB) se realizó el estudio de vasomotilidad con acetilcolina (Ach) (agente vasoactivo dependiente del endotelio) y nitroglicerina (vasodilatador independiente del endotelio) (**Figura 10**).

Se obtuvieron secuencias angiográficas ortogonales, para cada uno de los siguientes:

1. Tras infusión intracoronaria de una solución salina
2. Tras infusión selectiva intracoronaria de Ach (a través de un microcatéter) en dosis crecientes (10^{-8} mol/l, 10^{-7} mol/l, 10^{-6} mol/l) durante 2 minutos y con un periodo de lavado de 5 minutos entre cada administración.
3. Tras administración intracoronaria de 200 microgramos de nitroglicerina

Las imágenes de QCA obtenidas se analizaron midiendo los parámetros: diámetro luminal medio en el armazón, peri-armazón (5 mm proximal y distal del mismo) y a nivel distal.

La vasomotilidad se evaluó midiendo los cambios en el diámetro medio de los segmentos mencionados.

La vasoconstricción o vasodilatación se ha definido como un cambio superior al 3% en el diámetro luminal medio después de la infusión de la dosis máxima de Ach (10^{-6} mol / l) y nitroglicerina, respectivamente^{37, 38}.

4.9. ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA MULTICORTE

Para la realización del seguimiento mediante TCMC se utilizó el sistema Philips Brilliance iCT de 256 detectores (Brilliance iCT; Philips Healthcare, Cleveland, OH, EE. UU.).

Previo a la adquisición de las imágenes se administraron betabloqueantes (de 5 a 20 mg de metoprolol intravenoso) en pacientes con una frecuencia cardíaca mayor a 65 lpm y 0.4 mg de nitroglicerina sublingual en todos los casos.

En los pacientes con frecuencias cardíacas más bajas (inferiores a 65 lpm) se utilizó protocolo “step-and-shoot” para reducir la dosis de radiación.

La cantidad de contraste yodado (Optiray 350; Mallinckrodt Medical Imaging, Dublín, Irlanda) fue de 90 ml cuando el peso era inferior a 75 kilogramos, de 100 ml cuando el peso era entre 75 y 90 kilogramos y 110 ml para peso superior a 90 kilogramos. La velocidad de infusión fue de 6 ml/s seguido de 40 ml de suero salino a 4 ml/s. Se utilizó la técnica de “bolus tracking”, que permite la adquisición de las imágenes cuando se alcanza 200 Hounsfield Units (HU) en la aorta descendente. Las imágenes se reconstruyeron utilizando cortes de 0.4 a 0.5 mm.

A todos los pacientes incluidos en el estudio (33 casos, 35 lesiones), se les realizaron un TCMC a los 6 meses. En 15 pacientes (17 lesiones), se repitió el TCMC a los 7 años (84 meses). Los motivos de no realizar TCMC a todos los pacientes fueron los siguientes : 2 pacientes presentaron re-oclusión de la OCC a los 6 meses (visualizada por TCMC), 1

paciente presentó trombosis tardía del armazón a los 24 meses, 2 pacientes rechazaron seguimiento invasivo al año y a los 3 años, un paciente presentó re-oclusión del vaso tratado a los 3 años, un paciente falleció por muerte cardíaca debido a insuficiencia cardíaca avanzada a los 5 años, un paciente presentó un proceso neoplásico en fase terminal siendo remitido a los servicios paliativos, 3 pacientes presentaron insuficiencia renal avanzada, que en presencia de contraste yodado suponía un posible empeoramiento de la misma, 7 pacientes rechazaron la prueba por problemas de desplazamiento durante la pandemia por Covid-19. En 3 casos, la calidad de la TCMC se consideró insuficiente debido a los artefactos de movimiento, y tortuosidad, las calcificaciones coronarias, En resumen, se ha obtenido TCMC seriado completo a los 6 meses y a los 7 años en 12 pacientes (14 lesiones y 31 AVB), lo que representa el 48% de las lesiones tratadas con AVB permeables a los 36 meses.

Para cada AVB se midió el diámetro luminal mínimo (MinLD), el diámetro luminal máximo (MaxLD), el área luminal mínima (ALMin), el área luminal máxima (ALMax), el grado de estenosis residual y la presencia de calcificación. Se realizó estimación visual del grado de reestenosis del segmento tratado con AVB que se definió de la siguiente manera: <30% estenosis no visible; 30-50% estenosis ligera; 50-70% estenosis moderada; >70% estenosis severa.

4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se describieron como media \pm desviación estándar (DS) o como mediana y rango intercuartílico, según correspondiera. La prueba T de Student se utilizó para datos apareados, comparando medias en diferentes períodos de tiempo para cada paciente. Las variables categóricas se han expresado en porcentaje y se han comparado utilizando la prueba Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según corresponda. Se consideró que los valores de p inferiores a 0.05 indicaban significación estadística. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS, versión 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

5. RESULTADOS

5.1. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO (3 AÑOS)

El seguimiento a largo plazo comprende el control clínico, de imagen cardíaca y fisiología coronaria a los 3 años tras el tratamiento percutáneo de los pacientes incluidos en el estudio Absorb-CTO (**Anexos**).

En resumen, 33 pacientes con 35 lesiones OCC fueron incluidos prospectivamente en el estudio piloto Absorb-CTO, cuyo éxito del procedimiento fue del 100%. En el control por TCMC a los 6 meses se observó reoclusión del segmento tratado en 2 pacientes, que se confirmó mediante coronariografía a los 12 meses. Dado que esos pacientes permanecieron asintomáticos, no se realizó ningún procedimiento invasivo adicional. Además, 2 pacientes rechazaron el cateterismo a los 12 y 36 meses, respectivamente; un paciente presentó trombosis del armazón a los 24 meses y no se sometió al control a los 36 meses. Un paciente presentó reoclusión asintomática a los 3 años (observado por coronariografía) y no se realizó TCO ni test de vasomotilidad. En un paciente no se pudo realizar la OCT debido a problemas técnicos.

Por tanto, 28 pacientes (30 lesiones) fueron sometidos al control angiográfico a los 3 años (**Figura 10**).

5.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANGIOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Los datos de los pacientes, las lesiones y las características del procedimiento se resumen en la **Tabla 4**. La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 61.0 ± 9.7 años y la presentación clínica fue angina estable en el 84.8% ($n = 28$) de los casos. En mitad de los casos la arteria tratada fue la arteria coronaria derecha. La complejidad de la lesión se valoró mediante la puntuación del score J-CTO, mostrando que un cuarto de los

pacientes (25.8%, n=9) presentaban lesiones complejas o muy complejas. La adecuada preparación de la placa, guiada por IVUS se realizó en todos los casos, precisando la utilización de balón de corte en el 72% de ellos. La longitud media del armazón implantado fue de 52.5 ± 22.8 mm por lesión. Tras el análisis de TCO, se requirió postdilatación con balón NC en el 62.9% (n = 22) de las lesiones.

Tabla 4. Características de los pacientes, lesiones y el procedimiento

Características clínicas (n=33 pacientes)

Edad (años) (media \pm SD)	61.0 \pm 9.7
Sexo (Hombres)	28(84.8%)
Diabetes mellitus	8(24.2%)
Angioplastia coronaria previa	13(39.3%)
Isquemia miocárdica silente o ángor estable	28(84.8%)
FEVI < 50% (media \pm SD)	8(24.2%)

Características de las lesiones y el procedimiento (n=35 lesiones)

Vaso diana:	
Arteria coronaria derecha	16 (45.7%)
Arteria descendente anterior	14 (40%)
Arteria circunfleja	5 (14.3%)
Localización del OCC ostial/proximal	9 (25.7%)
Oclusión intra-stent	2 (5.7%)
Severa calcificación de la OCC	12 (34.3%)
Complejidad de la CTO (J-CTO Score):	
Fácil (score J-CTO 0)	9 (25.7%)
Intermedia (score J-CTO 1)	17 (48.6%)
Difícil (score J-CTO 2)	3 (8.6%)
Muy difícil (score J-CTO \geq 3)	6 (17.2%)
Predilatación (número de balones por lesión)	2.6 \pm 1.0
Balón de corte para predilatación	25(71.4%)
Longitud total de AVB implantado por lesión (mm \pm SD)	52.5 \pm 22.8
Diámetro medio del AVB	3.1 \pm 0.3
Número total de AVB utilizado por lesión	2.16 \pm 0.9
Postdilatación del AVB con balón no compliant	22(62.9%)

AVB: armazón vascular bioabsorbible; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; OCC oclusión coronaria crónica; SD: desviación estándar.

5.1.2. SEGUIMIENTO CLÍNICO A LARGO PLAZO

El seguimiento se completó en todos los pacientes. El seguimiento clínico a los 6, 12, 24 y 36 meses se presenta en la **Tabla 5**. No se observaron eventos clínicos durante los primeros 12 meses posteriores al procedimiento. A los 24 meses, un paciente presentó un infarto de miocardio sin onda Q. La coronariografía reveló trombosis subaguda del armazón que posteriormente fue tratada con trombectomía e implante de SFA. No se observaron otros eventos clínicos. La tasa de re-oclusión de AVB a los 36 meses fue del 11.4% (3 re-oclusiones asintomáticas a los 6 y 36 meses respectivamente y 1 infarto agudo de miocardio con trombosis tardía del AVB).

Tabla 5. Seguimiento clínico a largo plazo

Pacientes, n=33	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Mortalidad por cualquier causa	0	0	0	0
EACM	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)
Infarto en el vaso de la lesión diana	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)
Revascularización de la lesión diana	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)
Trombosis de AVB	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)
Re-oclusión de AVB	2 (5.7%)	2 (5.7%)	3 (8.5%)	4 (11.4%)

EACM: eventos adversos cardiovasculares mayores; N: número.

5.1.3. VALORACIÓN ANGIOGRÁFICA

El seguimiento angiográfico se completó en el 84.8% (n = 28) de los pacientes siendo analizadas 30 lesiones en los 3 momentos de angiografía coronaria: tras el implante de AVB, a los 12 y a los 36 meses. La **Tabla 6** resume los datos más relevantes (en el segmento con AVB, peri-AVB y distal al AVB) comparando los resultados en los 3 momentos definidos.

A los 12 meses, todos los diámetros medidos eran significativamente más pequeños que los obtenidos inmediatamente después de la implantación de AVB.

La pérdida luminal tardía del armazón a los 12 meses fue de 0.28 ± 0.33 mm. Sin embargo, los otros diámetros medidos (medios y máximos) presentaron una tendencia al aumento desde los 12 meses a los 36 meses.

A los 36 meses, la pérdida luminal tardía del armazón fue de 0.23 ± 0.46 mm, lo que explica un remodelado positivo en el seguimiento.

El porcentaje de estenosis aumentó progresivamente tanto a los 12 meses ($20.18 \pm 12.87\%$; $p < 0.001$) como a los 36 meses ($25.66 \pm 9.55\%$; $p < 0.001$).

En el segmento proximal peri-AVB, los diámetros luminal mínimo y medio siguieron la misma evolución que el segmento tratado con AVB. En cambio, en el segmento distal peri-AVB, los mismos diámetros presentaron una tendencia a una mayor remodelación positiva.

Por último, se analizaron también los segmentos más distales (distal al AVB). Estos segmentos han mostrado un crecimiento continuo significativo de los diámetros luminal mínimo del 25% (1.31 vs 1.63 mm, $p = 0.003$) y medio del 18% (1.79 vs 2.11 mm, $p = 0.01$) a los 36 meses en comparación con el postimplante, respectivamente.

Tabla 6. Resultados del QCA a los 12 y 36 meses de seguimiento

Análisis angiográfico (n=30 lesiones)

(mm)	PI	12 M	Δ 12M-PI	Valor P	36 M	Δ 36M-PI	Valor P	Δ 36M-12M	Valor P
<i>Segmento proximal peri-AVB</i>									
MinLD	2.80±0.57	2.61±0.46	-0.19	0.030	2.74±0.51	0.13	0.099	-0.06	0.599
MedLD	3.21±0.57	3.01±0.51	-0.20	0.016	3.09±0.52	0.08	0.229	-0.12	0.302
<i>Segmento tratado con AVB</i>									
Longitud	45.12±18.95	44.55±19.14	-0.57	0.737	45.16±20.87	0.61	0.787	-0.04	0.977
RVD	2.41±0.43	2.35±0.34	-0.06	0.324	2.60±0.44	0.25	<0.001	0.19	0.043
MinLD	2.16±0.41	1.88±0.40	-0.28	<0.001	1.93±0.38	0.05	0.220	-0.23	0.001
MedLD	2.87±0.32	2.64±0.38	-0.23	<0.001	2.72±0.39	0.08	0.149	-0.15	0.017
MaxLD	3.61±0.41	3.45±0.60	-0.16	0.041	3.66±0.64	0.21	0.09	0.05	0.654
DS (%)	9.52±15.20	20.18±12.87	10.66	<0.001	25.66 ±9.55	5.48	0.018	16.14	<0.001
<i>Segmento distal peri-AVB</i>									
MinLD	1.81±0.55	1.95±0.46	0.14	0.334	2.02±0.47	0.07	0.091	0.21	0.052
MedLD	2.16±0.48	2.19±0.43	0.03	0.951	2.32±0.46	0.13	0.011	0.16	0.082
<i>Segmento distal</i>									
Longitud	20.83±5.71	20.88±5.64	0.05	0.802	20.63±6.38	-0.25	0.591	-0.2	0.648
MinLD	1.31±0.48	1.52±0.39	0.21	0.030	1.63±0.43	0.11	0.027	0.32	0.003
MedLD	1.79±0.46	1.99±0.40	0.20	0.024	2.11±0.40	0.12	0.015	0.32	0.01

12 M: 12 meses; 36 M: 36 meses; DS: estenosis porcentual del diámetro; MaxLD: diámetro luminal máximo;

MedLD: diámetro luminal medio; MinLD: diámetro luminal mínimo; PI: postimplante; RVD: diámetro de referencia del vaso.

5.1.4. VALORACIÓN POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

El análisis por TCO completo y seriado se obtuvo en el 80.0% (n = 26) de los pacientes (28 segmentos evaluados post procedimiento, a los 12 y a los 36 meses de seguimiento).

Los datos cuantitativos de TCO se muestran en la **Tabla 7**.

El área de estenosis neoíntimal progresó desde 11.45% a los 12 meses al 17.10% a los 36 meses ($p < 0.001$), pero el área media del armazón aumentó de forma significativa a los 12 meses ($\Delta = 0.79 \text{ mm}^2$, 12%; $p < 0.001$) y a los 36 meses ($\Delta = 0.98 \text{ mm}^2$, 15%; $p = 0.001$). Las áreas luminal media y mínima disminuyeron a los 12 meses ($\Delta = -0.88 \text{ mm}^2$, 11%, $p = 0.001$ y $\Delta = -1.33 \text{ mm}^2$, 25%, $p < 0.001$; respectivamente), pero se mantuvieron (o aumentaron ligeramente) a los 36 meses (**Figura 11**).

Tabla 7. Análisis cuantitativo por TCO

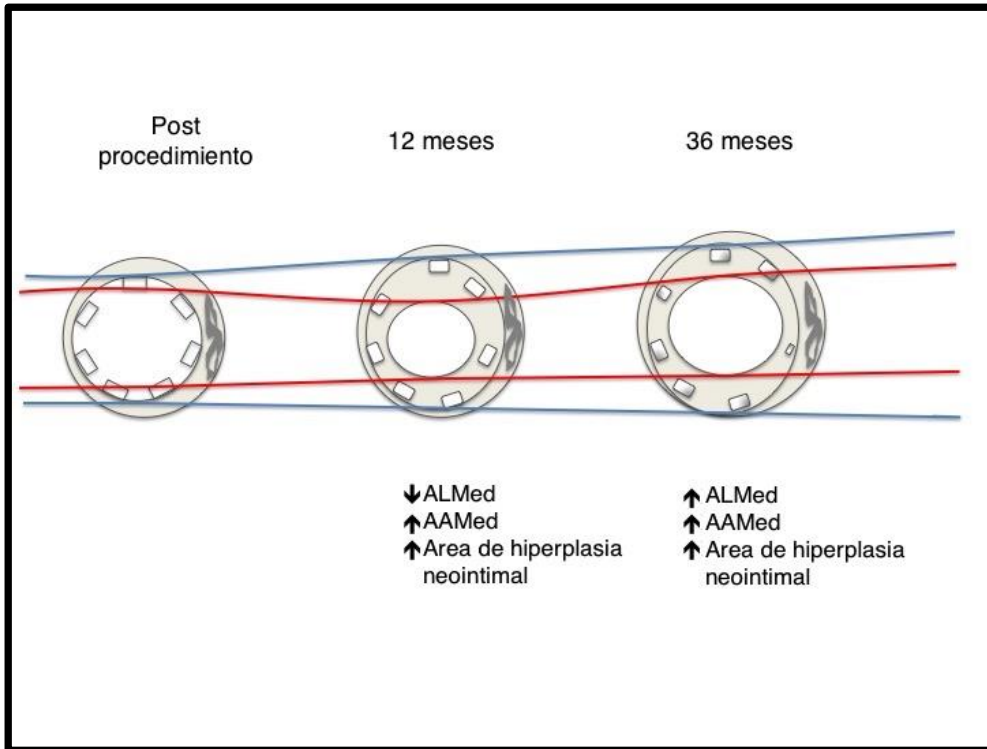
Análisis por tomografía de coherencia óptica (n=28 lesiones)

<i>Segmento tratado con AVB</i>									
	PI	12 M	Δ 12M-PI	Valor P	36 M	Δ 36 M-12 M	Valor P	Δ 36 M-PI	Valor P
Longitud (mm)	47.95±19.5	48.58±20.5	0.63	0.072	48.26±20.9	- 0.32	0.808	0.31	0.582
ALMed (mm ²)	7.67±1.28	6.79±1.64	-0.88	0.001	7.02±1.88	0.23	0.251	-0.65	0.035
ALMin (mm ²)	5.33±1.34	4.00±1.43	-1.33	<0.001	3.99±1.40	0.01	0.946	-1.34	<0.001
ALMax (mm ²)	10.79±2.61	11.06±3.85	0.46	0.493	11.75±4.71	0.69	0.147	0.96	0.218
AAMed (mm ²)	6.60±1.23	7.39±1.39	0.79	<0.001	7.85±1.83	0.46	0.058	0.98	0.001
AAMin (mm ²)	4.53±1.23	4.74±1.35	0.21	0.315	5.08±1.35	0.34	0.048	0.55	0.016
AAMax (mm ²)	8.73±1.57	11.22±2.98	2.49	<0.001	11.81±4.42	0.59	0.169	3.08	<0.001
AIA media (mm ²)	0.81±2.07	1.08±1.93	0.27	0.446	0	N/D	N/D	N/D	N/D
Área media de hiperplasia neoíntimal (mm ²)	N/D	0.80±0.37	N/D	N/D	1.12±0.51	0.32	0.014	N/D	N/D
Área de estenosis de hiperplasia neoíntimal (%)	N/D	11.45±6.16	N/D	N/D	17.10±5.30	5.65	<0.001	N/D	N/D

12 M: 12 meses; 36 M: 36 meses; AAMax: área del armazón máxima; AAMed: área del armazón media; AAMin: área del armazón mínima;

AIA: área de aposición incompleta del armazón; ALMax: área luminal máxima; ALMed: área luminal media; ALMin: área luminal mínima; N/D: no disponible; PI: postimplante.

Figura 11. Evolución del área media del AVB y del área luminal media durante el seguimiento.



Las líneas rojas delimitan el área luminal media. Las líneas azules delimitan el área media del AVB.

Finalmente, el área de aposición incompleta media aumentó de 0.80 a 1.31 mm², a los 12 meses de seguimiento y desapareciendo a los 36 meses.

Todos los datos de TCO cualitativos se detallan en la **Tabla 8**. El porcentaje de struts bien apuestos fue del 99.1% después del procedimiento, del 94% a los 12 meses y del 99.95% a los 36 meses. Tres pacientes presentaron mala aposición tardía adquirida a los 12 meses de seguimiento, que desapareció a los 3 años de seguimiento. Uno de los casos de mala aposición tardía adquirida se presenta en la **Figura 12**.

Tabla 8. Análisis cualitativo por TCO

Lesiones n=28	12 meses	36 meses
Recubrimiento		
Lesiones con struts no recubiertos	27 (100%)	12 (42.8%)
Lesiones con > 5% struts no recubiertos	10 (35.7%)	0 (0%)
Lesiones con > 10% struts no recubiertos	5 (17.85%)	0 (0%)
Aposición de los struts		
Lesiones con struts mal apuestos	7(25%)	0 (0%)
Lesiones con > 5% con struts mal apuestos	3(10.7%)	0(0%)
Lesiones con > 10% con struts mal apuestos	0(0%)	0(0%)
Lesiones con mal aposición tardía adquirida	3(10.7)	0(0%)
Patrón neoíntimal		
Homogéneo	25(89.2%)	26 (92.8%)
Heterogéneo	3(10.7%)	2(7.1%)
Estratificado	0(0%)	0(0%)
Neoaterosclerosis	0(0%)	0(0%)

Figura 12. Caso representativo de mala aposición adquirida tardía tras implante de AVB en lesión OCC. Evaluación angiográfica y tomografía de coherencia óptica.

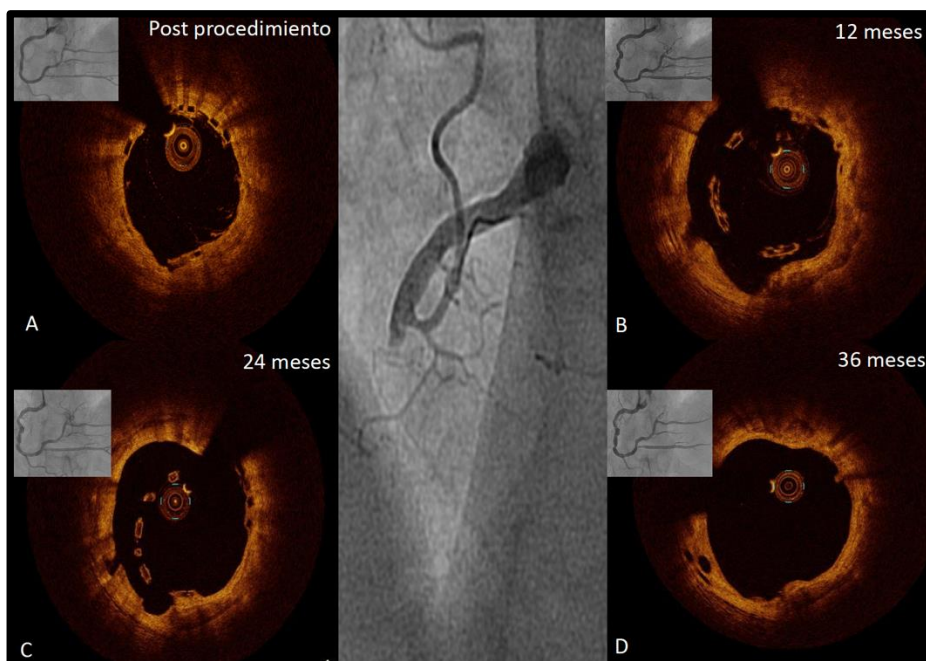


Imagen central: OCC de arteria coronaria derecha media. A: Resultado final después de angioplastia mediante técnica de reentrada con disección retrógrada exitosa, con implantación de 3 AVB; B: Seguimiento a los 12 meses, remodelado vascular positivo

con mala aposición importante; C: Seguimiento a los 24 meses, mala aposición persistente; D: Seguimiento de 36 meses, resolución de la mala aposición tras reabsorción de AVB.

5.1.5. ESTUDIO DE VASOMOTILIDAD CON ACETILCOLINA Y NITROGLICERINA

El estudio de vasomotilidad se realizó en 27 pacientes (29 lesiones) y mostró respuesta a estímulos vasomotores en la mayoría de los casos, tanto en el segmento que previamente fue tratado con AVB, como en el segmento distal a éste. El 69% de los casos presentaron algún tipo de respuesta, aunque la vasoconstricción paradójica a Ach fue la respuesta predominante (45%) tanto intra-AVB como distal a éste. La vasodilatación a Ach se produjo en el 24% de los casos (**Figura 13**). Cuando se administró nitroglicerina, se produjo vasodilatación en casi la mitad de los casos. Un ejemplo de la respuesta anómala a Ach que mejora tras administración de nitroglicerina está representado en la **Figura 14**.

Figura 13. Respuesta vasomotora durante el test de acetilcolina y nitroglicerina

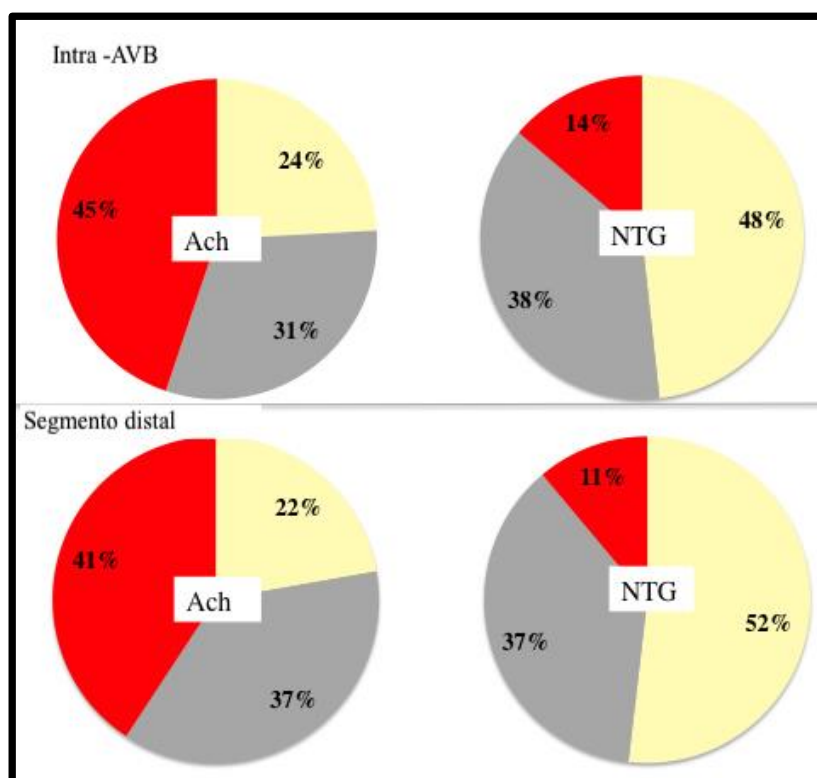
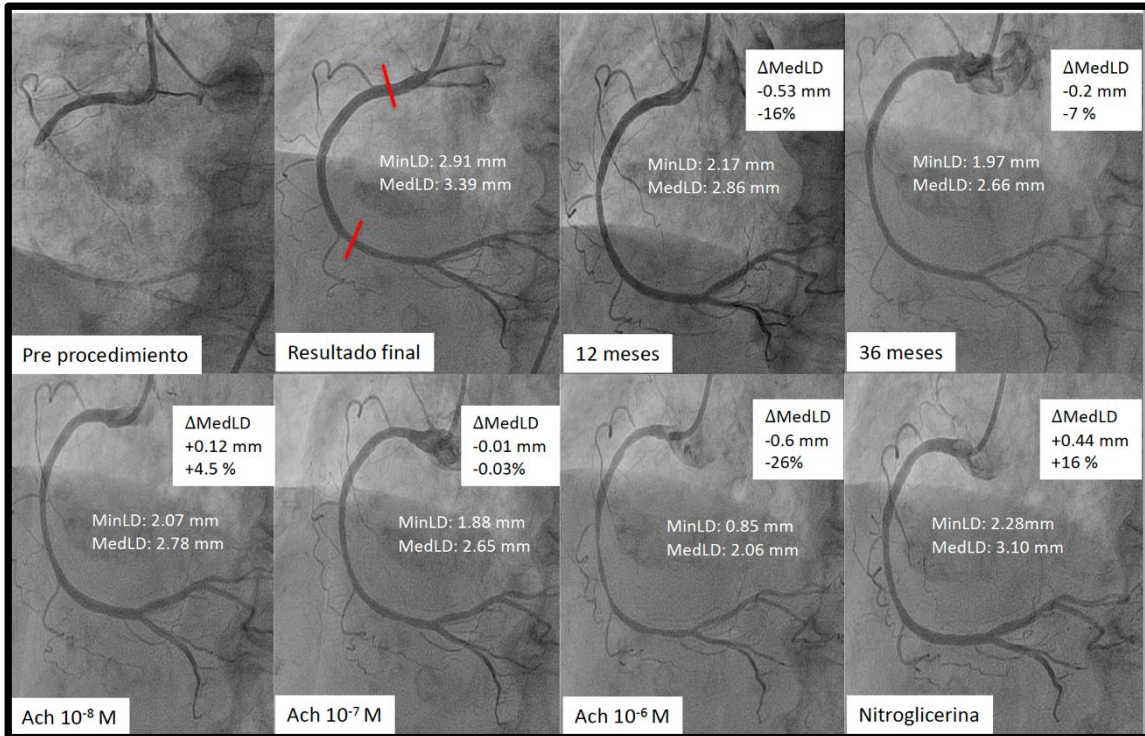
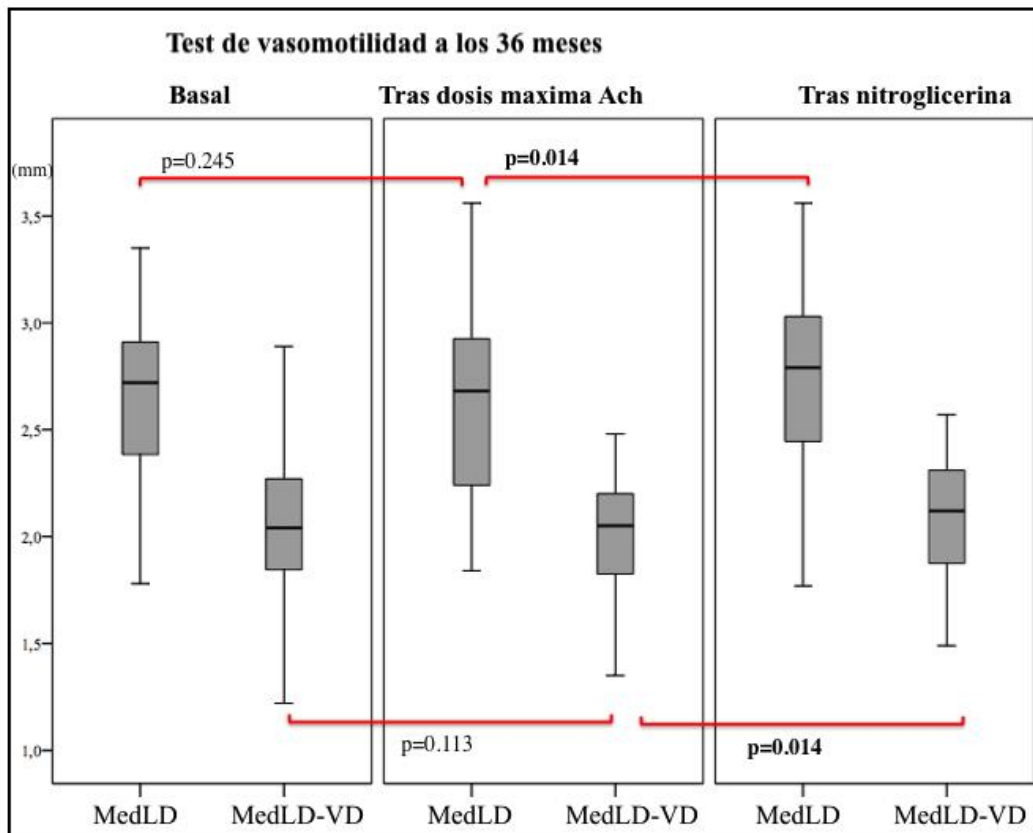


Figura 14. Caso representativo con respuesta vasoconstrictora a la acetilcolina y vasodilatación significativa tras nitroglicerina en paciente tratado con 2 AVB de 3.5x28 y 3.5x28 mm



El diámetro luminal medio intra-AVB y del segmento distal disminuyó ligeramente después de las dosis máximas de Ach, y tras la administración de NTG, aumentó de forma significativa ($p < 0.05$) (**Figura 15**).

Figura 15. Respuesta del segmento intra-ABV y vaso distal a la acetilcolina y nitroglicerina.



MedLD: diámetro luminal medio; MedLD-VD: diámetro luminal medio vaso distal.

5.2. SEGUIMIENTO MUY LARGO PLAZO (7 AÑOS)

5.2.1. EVOLUCIÓN CLÍNICA

El seguimiento clínico se realizó por teléfono o por visita presencial cada año hasta los 7 años. Durante el mismo, un paciente falleció por insuficiencia cardíaca terminal (con disfunción ventricular severa y sintomatología previa al procedimiento) a los 5 años del seguimiento. El resto de los pacientes no tuvieron ningún otro evento cardiovascular.

En resumen, a muy largo plazo la tasa de EACM fue del 6% (un caso de trombosis tardía a los 2 años de seguimiento y un caso de muerte cardiovascular por insuficiencia cardíaca terminal) (**Tabla 9**).

Tabla 9. Evolución clínica a los 7 años

Pacientes, n=33	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses	84 meses
Mortalidad por cualquier causa	0	0	0	0	1(3.0%)
EACM	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)	2 (6%)
Infarto en el vaso de la lesión diana	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1(3.0%)
Revascularización de la lesión diana	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1(3.0%)
Trombosis de AVB	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1(3.0%)
Re-oclusión de AVB	2 (5.7%)	2 (5.7%)	3 (8.5%)	4 (11.4%)	4(11.4%)

EACM: eventos adversos cardiovasculares mayores

5.2.2. ANÁLISIS POR TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA MULTICORTE

A los 84 meses se realizó estudio mediante TCMC del 58% de las lesiones (17/29). El análisis seriado, completo e interpretable a los 6 meses y 84 meses, respectivamente se pudo realizar en el 48% de las lesiones tratadas con AVB (14/29).

Tres casos se excluyeron del análisis por:

1. Severa tortuosidad de la arteria que a los 6 meses se pudo valorar gracias a la rigidez de la pared vascular que ofrecía el armazón, pero a los 7 años fue imposible de interpretar dada la recuperación de la tortuosidad
2. Importante artefacto que impidió la valoración cuantitativa a los 84 meses.

En resumen, se obtuvo TCMC seriado y completo (a los 6 meses y a los 84 meses) en 14 lesiones y 31 AVB, con 2.28 ± 1.08 AVB por lesión y una longitud 53.42 ± 26.05 mm AVB por lesión. El análisis comparativo se presenta en la **Tabla 10**.

En el seguimiento no hubo diferencias significativas en cuanto a los diámetros y áreas mínimos, máximos y de referencia. No obstante, el diámetro máximo presentó tendencia a un mayor crecimiento ($p = 0.074$).

Ninguna de las lesiones tratadas con AVB en el seguimiento a muy largo plazo (84 meses) presentaron estenosis significativas (5/31 AVB presentaron una estenosis máxima del 35% con patrón difuso).

Tabla 10. Análisis por TCMC a los 7 años

14 lesiones, 31 AVB

	6 M	84 M	Δ 84 M-6 M	P
MinLD (mm)	2.71±0.47	2.68±0.44	-0.03	0.602
MaxLD (mm)	3.09±0.47	3.18±0.57	0.09	0.074
RefpLD (mm)	3.22±0.34	3.24±0.30	0.01	0.583
ALMin (mm ²)	5.56±1.69	5.71±1.53	0.15	0.449
ALMax (mm ²)	6.57±0.1.68	6.58±2.33	0.01	0.949
ALRefp (mm ²)	7.52±1.66	7.5±1.47	-0.02	0.801

ALMax: área luminal máxima; ALMin: área luminal mínima; ALRefp: área de referencia proximal; AVB: armazón vascular bioabsorbible; M: meses; MaxLD: diámetro luminal, MinLD: diámetro luminal mínimo; máximo; RefpLD: diámetro de referencia proximal.

6. DISCUSIÓN

El objetivo de la presente tesis doctoral ha sido demostrar la hipótesis del beneficio de la implantación de los AVB en lesiones coronarias complejas a largo y muy largo plazo. El estudio “Absorb-CTO” (tratamiento de las OCC con AVB) se puede considerar singular, siendo el primero en reportar los resultados clínicos a muy largo plazo y por imagen multimodal en diferentes momentos importantes: angiografía y TCO al año y a los 3 años, que es cuando se considera que el AVB Absorb está reabsorbido; TCMC a los 6 meses y a los 7 años mostrando la permeabilidad de los vasos tratados. Además, el estudio cuenta con una valoración de la fisiología coronaria tras la reabsorción del AVB.

Los principales hallazgos del presente estudio son:

- (1) En el tratamiento de las oclusiones coronarias crónicas los stents bioabsorbibles presentan recuperación de la vasomotilidad coronaria y remodelación del lumen arterial tras la absorción del AVB
- (2) Los pacientes con OCC tratados con AVB Absorb han presentado una tasa de EACM a los 7 años de 6% y reoclusión asintomática del 11.4%.
- (3) El tamaño de los diámetros del vaso tratado con AVB Absorb medido por diferentes métodos mostraron una reducción significativa (por QCA y TCO) a los 12 meses, pero se mantuvo entre los 12 y los 36 meses. Además, por TCMC no se observó diferencia significativa de los diámetros intra-AVB en el seguimiento a los 7 años.
- (4) En la valoración por TCO, los diámetros del área luminal del armazón aumentaron de forma considerable entre los 12 y 36 meses, lo que sugiere una posible remodelación positiva del vaso.
- (5) La mala aposición tardía del AVB Absorb, detectada por TCO (en hasta 9% de los casos), se resolvió en el seguimiento debido a la reabsorción de los struts.

(6) A pesar de presentar un endotelio muy enfermo, la mayoría de los segmentos tratados con AVB presentaron algún tipo de respuesta vasomotora, siendo la vasoconstricción la principal forma de respuesta.

6.1. EVENTOS CLÍNICOS

La enfermedad cardiovascular (representada por la cardiopatía isquémica) tiene un impacto muy importante en la sociedad, siendo la primera causa de mortalidad en Europa³⁹. Mas allá, la prevalencia de la enfermedad coronaria es muy elevada, estimándose que casi la mitad de los varones y un tercio de las mujeres de mediana edad en Estados Unidos sufrirán alguna manifestación de la cardiopatía isquémica. En cuanto al tratamiento de la enfermedad coronaria, la angioplastia mediante implantación de stents supuso un avance exponencial en la esfera cardiovascular. Si hace décadas el tratamiento de la enfermedad coronaria era mayormente quirúrgico, actualmente el intervencionismo percutáneo está cada vez más presente y apoyado por las guías de práctica clínica. La enfermedad cardiovascular en la población joven podría ser tratada mediante intervencionismo coronario evitando la necesidad de cirugía abierta y dejar esta opción para un futuro más lejano si fuese necesario.

Por otra parte, la cirugía cardíaca, aunque realizada en centros de referencia puede presentar oclusiones del bypass de safena entre los 12 y los 18 meses tras la cirugía hasta en un 25%. Además, hasta un 50% de los puentes están ocluidos a largo plazo, especialmente cuando no son hacia la arteria descendente anterior⁴⁰.

En esta situación la revascularización percutánea de los segmentos con oclusión coronaria crónica es también factible y con resultados esperanzadores⁴¹.

El número de procedimientos percutáneos es muchísimo mayor que el de los procedimientos quirúrgicos, tratando una gran variedad de lesiones coronarias, desde las más simples a las más complejas (oclusiones coronarias crónicas).

A pesar del importante avance de la técnica (stents farmacoactivos con struts cada vez más finos, polímeros bioabsorbibles etc), la implantación de stents metálicos no está exenta de presentar reestenosis por hiperplasia íntimal o neoateroesclerosis, trombosis del stent o por mantener un estado permanente de disfunción endotelial. La reestenosis de stent, dependiendo del mecanismo y de la calidad del vaso, se podría tratar con implante de un nuevo stent, no obstante, esto puede ser un factor añadido al proceso de reestenosis.

La tecnología de los stents bioabsorbibles o armazones vasculares bioabsorbibles se ha desarrollado en los últimos 20 años, con la idea de vencer las limitaciones que tienen los stents farmacoactivos. La hipótesis de esta tecnología se basa en el efecto temporal del armazón sobre la arteria coronaria tratada, que prevendría el colapso agudo del vaso después de la dilatación con balón y tras un periodo establecido por las propiedades del armazón, éste mismo se reabsorbería, evitando la reestenosis, la trombosis de stent y pudiendo permitir la recuperación de la vasomotilidad.

La OCC es por definición una lesión compleja, dado que el lumen arterial está completamente bloqueado sin permitir el paso de la sangre a nivel del vaso distal. Además, el proceso de oclusión se considera que se produce al menos 3 meses antes del diagnóstico. El vaso distal está hipoperfundido y tiene tendencia a presentar vasoespasmo, que se observa a menudo tras la apertura de la arteria (debido al endotelio disfuncionante). Mas allá, las OCC pueden presentar una longitud muy larga (precisando implante de varios stents), o severa calcificación (necesitando una preparación adecuada y en ocasiones agresiva, del vaso que podría dañar el endotelio vascular con formación de trayectos subíntimales, a veces de largo recorrido).

Debido a lo anteriormente mencionado, las OCC podrían ser aún más propensas a los fenómenos de reestenosis, trombosis y a la disfunción endotelial. A pesar de las ventajas de las nuevas generaciones de stents la tasa de reoclusión de las OCC sigue siendo elevada (1 de cada 4 pacientes a los 10 años presentan reoclusión)¹¹.

En este escenario, los armazones vasculares bioabsorbibles podrían tener un papel destacable, dado que tras la absorción dejarían el lumen arterial sin material “extraño”, evitando la mala aposición adquirida permanente, la falta de endotelización y el stress al que está expuesto el vaso en presencia del material metálico.

Los resultados clínicos a corto y mediano plazo de los pacientes con OCC tratados con AVB Absorb se presentaron en un número reducido de estudios^{2, 28, 29, 42, 43}.

No obstante, el seguimiento a largo y muy largo plazo (>3 años) de los pacientes con OCC tratados mediante angioplastia ha sido presentado solo en el grupo con SFA^{44, 45} (**Tabla 11**), dado que no existen datos en pacientes tratados con AVB.

Tabla 11. Seguimiento clínico a largo plazo en pacientes con OCC tratados mediante angioplastia

Estudios	Gheorghe ⁴⁶ (N=35)	Ojeda ²⁹ (N=46)	Wiebe ²⁸ (N=23)	Mitomo ⁴³ (N=65)	Azzalini ⁴² (N=153)	Nicolli ⁴⁷ (N=196)	Borgia ⁴⁵ (N=237)	Lee ⁴⁴ (N=1004)
Tipo de AVB/stent	Absorb	Absorb	Absorb	Absorb	Absorb	SFA	SFA	SFA
Seguimiento	84 meses	13 meses	3 meses	15 meses	23 meses	36 meses	48 meses	54 meses
Mortalidad	1(3.0%)	0	0	0	2 (1.8%)	5 (3.0%)	19 (8.0%)	59 (8.0%)
Infarto	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)	8 (3.4%)	11 (1.3%)
TLR	1(3.0%)	2 (4.8%)	1	0	6 (4.0%)	10 (5.0%)	13 (5.5%)	36 (4.4%)
EACM (%)	2 (6.0%)	2 (4.8%)	4.3	0	7 (4.6%)	17 (9.0%)	35 (14.8%)	100 (12.8%)

EACM: eventos adversos cardíacos mayores; N: número; OCC: oclusión coronaria crónica; RLD: revascularización de lesión diana; SFA: stent farmacológico.

En nuestra serie, 2 pacientes presentaron eventos cardiovasculares mayores: un paciente tuvo una trombosis tardía del stent y otro falleció durante el seguimiento (a los 5 años), debido a insuficiencia cardíaca terminal, presentando previo a la angioplastia, disfunción ventricular severa e insuficiencia mitral.

La tasa de reoclusión a los 7 años ha sido de 11.4% e incluye el caso de trombosis tardía y 3 casos de reoclusión asintomática observados a los 6 meses y a los 3 años respectivamente. Es preciso recalcar que, a partir del tercer año, tras el tratamiento de la OCC, ningún paciente experimentó infarto o necesidad de revascularización del vaso o de la lesión diana.

Por otra parte, aunque el interés en la revascularización de la OCC ha aumentado exponencialmente, la incidencia "real" de reestenosis asintomática y la reoclusión aún se desconoce en el seguimiento a largo plazo en ausencia de seguimiento sistemático por angiografía o TCMC.

Dado que hay muy pocos datos sobre el uso de AVB Absorb en el tratamiento de las OCC, es difícil concluir si éste pudiera ser propenso a la reoclusión asintomática. En el estudio de Ojeda et al se observó una tasa de reoclusión asintomática del 6.5% a los 6 meses de seguimiento valorado por TCMC²⁹. En cuanto a los SFA, la tasa de reoclusión de una serie de OCC (n=172 pacientes) tratada con stents liberadores de sirolimus fue del 16.8% a los 12 meses⁴⁸. Otro estudio, utilizando el abordaje anterógrado (117 lesiones de OCC) y SFA mostró una tasa de reoclusión del 9.9% entre los 12 y los 18 meses de seguimiento⁴⁹. Dicho esto, parece que la tasa de reoclusión de las OCC tratadas con stents metálicos es similar a la de nuestro estudio.

El mecanismo de reoclusión / trombosis dentro del stent no se conoce bien, pero podría estar relacionado con la técnica de apertura de la arteria, ya que a veces se precisan guías coronarias de alto gramaje en la punta que pueden lesionar la lámina elástica interna y/o

la media (con formación de trayectos subíntimales a veces de largo recorrido). Este escenario podría promover la infiltración de macrófagos que a su vez puede estar implicado en el mecanismo de reoclusión/trombosis⁴⁵. La técnica de implante de los AVB Absorb también podría tener un papel importante en este escenario, pero a pesar de que la postdilatación se realizó en solo el 63% de los casos (cuando ha sido necesario, valorado por TCO), en todos los casos que presentaron reoclusión se había realizado postdilatación con balón NC.

Los dos pacientes, en los cuales se observó reoclusión a los 6 meses por TCMC, fueron tratados con AVB Absorb cuyo diámetro era de 2.5 mm, en arteria circunfleja y sin mala aposición aguda. El diámetro pequeño del vaso y del AVB podrían ser la causa de estos eventos⁵⁰. El otro caso de reoclusión tardía, se observó mediante angiografía de control a los 36 meses. La lesión era sobre la coronaria derecha que se trató con 4 AVB Absorb (desde el ostium hasta el segmento distal). En el control angiográfico al año, los AVB estaban permeables, bien apuestos y endotelizados. No obstante, durante el control se produjo un sondaje agresivo con el catéter guía que determinó fractura de varios struts a nivel ostial, cuyo manejo fue dilatación con balón NC. A pesar de presentar buen resultado angiográfico tras la postdilatación, la fractura del AVB podría ser la causa de la reoclusión.

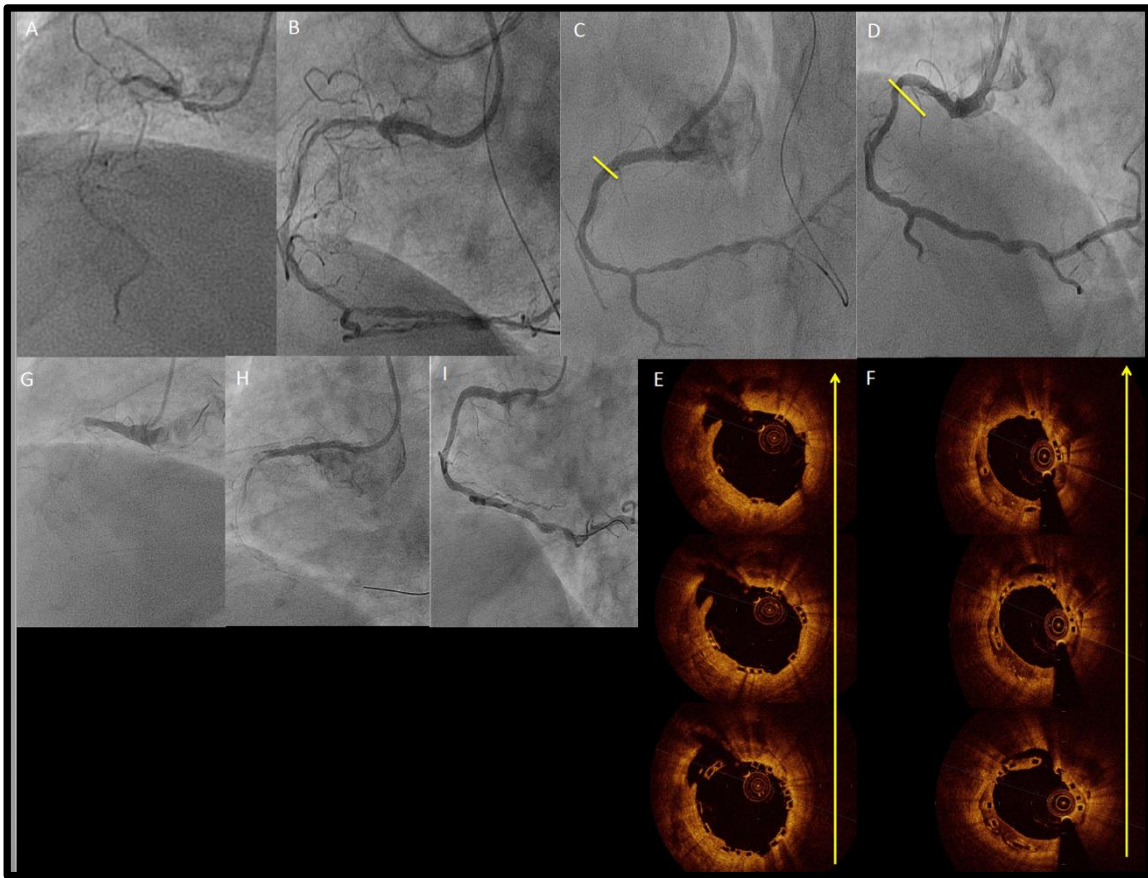
El caso de trombosis tardía se produjo a los 24 meses (**Figura 16 G-I**). Se trata de un paciente con una OCC compleja cuyo J-CTO score era 3. Durante la angioplastia fue necesario abordaje retrógrado y técnica de reentrada que determinó disección subíntimal en el segmento proximal, cerca del muñón proximal (**Figura 16 A y B**), que finalmente se trató mediante implante de 2 AVB Absorb de 3.0x28 mm y 3.0x18 mm (**Figura 16 C**). El control por TCO mostró el AVB bien expandido, pero con una zona de mala aposición en el segmento proximal debido a la disección de la íntima (**Figura 16 E**). Al año, la

angiografía reveló excelente resultado (**Figura 16 D**) y la TCO mostró completa endotelización de los struts con neointima heterogénea rica en macrófagos (**Figura 16 F**). El tejido inflamatorio y la mala aposición probablemente determinaron la trombosis del AVB, aunque el paciente continuó con la doble terapia antiplaquetaria. Además, se puede apreciar que la oclusión de la arteria (durante la trombosis) se produjo justo en la zona donde estaba presente la mala aposición en relación con la disección producida en el procedimiento índex.

Debido a una tasa de trombosis alta en los primeros 3 años tras implante de AVB Absorb^{51,52}, el dispositivo se retiró del mercado. No obstante, nuestro estudio, tuvo solo un caso de trombosis de AVB, cuya causa podría estar relacionada con la técnica de la angioplastia en lesiones complejas.

Por último, destacamos que la tasa de eventos cardiovasculares mayores, especialmente la tasa de trombosis no aumentó de forma significativa entre los 3 y los 5 años, sugiriendo una estabilidad de la zona tratada con AVB⁵³, confirmado además en nuestro estudio a los 7 años de seguimiento.

Figura 16. Caso de trombosis tardía del AVB Absorb.



A: Oclusión crónica de la arteria coronaria derecha con J-CTO score 3; B: Abordaje retrógrado con disección de la íntima en el segmento proximal y medio; C: Resultado final tras implante de 2 AVB Absorb (3.0x18 mm y 3.0x28 mm) y postdilatación (línea amarilla marca la zona de mala aposición debido a zona de disección); D: Control angiográfico a los 12 meses (línea amarilla marca el segmento proximal donde se observaba zona de disección en el procedimiento índice); E: Control post implante de AVB mediante TCO, en la zona de disección con mala aposición a pesar de la postdilatación; F: Control por TCO a los 12 meses con zona de hiperplasia neoíntimal heterogénea; G: Trombosis del AVB a los 24 meses; H: Recruce de la oclusión con la guía; I: Resultado final tras implante de SFA de 3.0x48 mm.

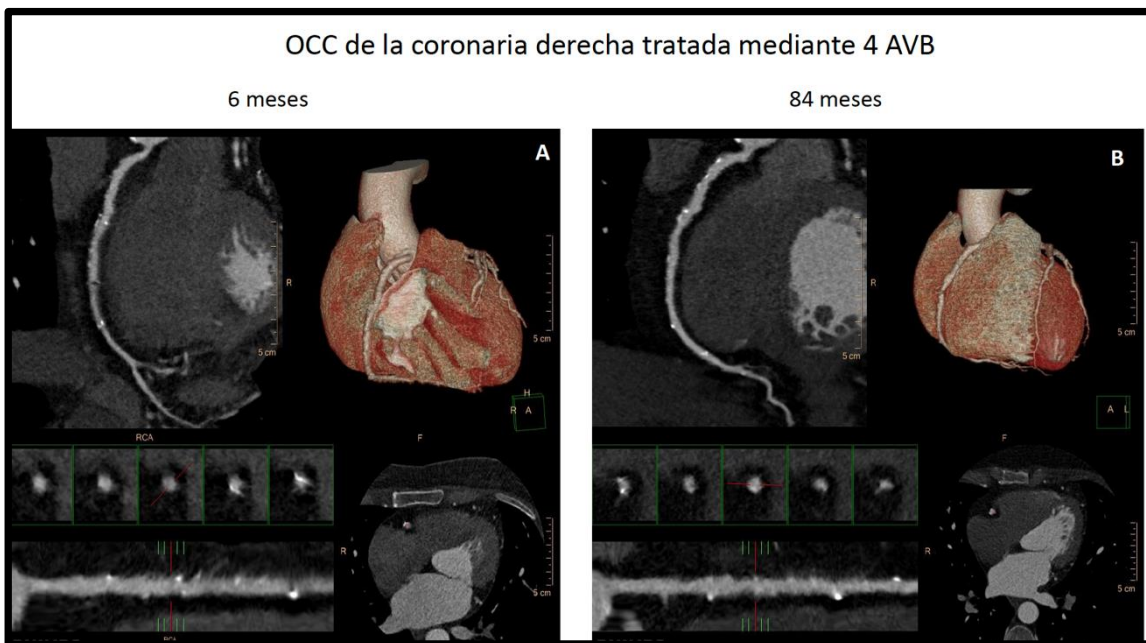
La prevalencia de la enfermedad coronaria en la población joven (<45 años) es de aproximadamente un 5%⁶⁸ y está relacionada especialmente con la enfermedad coronaria familiar precoz, dislipemia familiar pero también con los factores de riesgo habituales como tabaquismo, obesidad y diabetes. Supone un problema importante y puede presentar recurrencias a lo largo de la vida.

Dependiendo de la extensión de la enfermedad coronaria, estos pacientes podrían beneficiarse tanto de la cirugía de revascularización coronaria como del intervencionismo percutáneo.

La angioplastia coronaria presenta la ventaja de que el paciente se puede incorporar casi inmediatamente a su vida normal, evitando de esta manera la recuperación post cirugía. No obstante, a pesar de utilizar stents de última generación, existe el riesgo de reestenosis o trombosis de los stents. Además, el implante de stents metálicos en el segmento medio/distal de la arteria descendente anterior podría impedir en un futuro la revascularización quirúrgica de la misma.

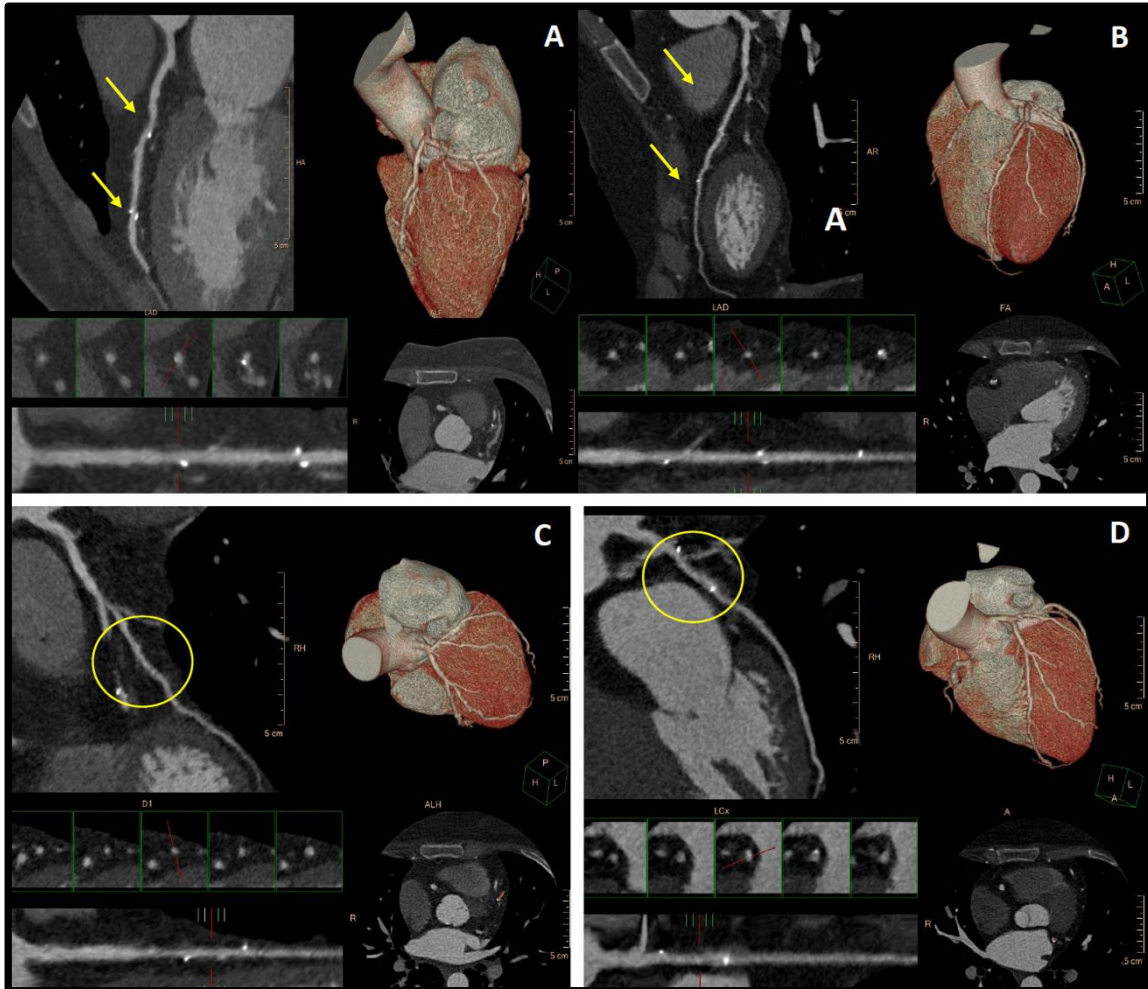
En estos casos, la tecnología de stents bioabsorbibles podría ser una opción factible como por ejemplo en uno de los casos de nuestro estudio donde una paciente joven con enfermedad coronaria multivaso (>2 oclusiones crónicas) ha sido tratada mediante implante de 8 AVB (174 mm). En el seguimiento a muy largo plazo se pudo observar la permeabilidad de todos los AVB (**Figuras 17 y 18**).

Figura 17. Control mediante TCMC del resultado de angioplastia sobre OCC de la coronaria derecha.



A: Control mediante TCMC a los 6 meses: Muestra la permeabilidad de la arteria con marcadores radiopacos. B: Control mediante TCMC a los 84 meses: Muestra la permeabilidad de la arteria, sin nuevas zonas de calcificación o estenosis significativa.

Figura 18. Control mediante TCMC del resultado de angioplastia sobre OCC de la descendente anterior, arteria circunfleja y ramo diagonal.



A: Control por TCMC a los 6 meses, las flechas amarillas muestran la presencia de marcadores radiopacos; B: Control por TCMC a los 84 meses, observándose permeabilidad del vaso, sin nuevas zonas de calcificación y persistencia de los marcadores radiopacos; C: Control por TCMC a los 84 meses del ramo diagonal que muestra vaso sin reestenosis (círculo amarillo); D: Control por TCMC a los 84 meses de la arteria circunfleja que muestra vaso sin reestenosis (círculo amarillo) y presencia de marcadores radiopacos.

6.2. EVALUACIÓN MEDIANTE IMAGEN CORONARIA

Nuestro estudio es el primero en mostrar datos angiográficos en el seguimiento a largo plazo en pacientes con OCC tratados con AVB. Además, aporta información sobre varios momentos durante la reabsorción del AVB Absorb (post implante, a los 12 meses- todavía en presencia del dispositivo y a los 3 años cuando la mayoría de los struts están reabsorbidos).

A los 3 años de seguimiento todos los casos presentaban permeabilidad del vaso, sin estenosis significativa, salvo uno (descrito previamente) de reoclusión asintomática.

En cuanto a la valoración cuantitativa, se observó como el LLL que inicialmente era de 0.28 mm a los 12 meses se redujo a 0.23 mm a los 3 años sugiriendo la presencia de remodelado positivo. Otros estudios con dispositivo AVB presentaron los resultados angiográficos a largo plazo, pero en lesiones menos complejas. Por ejemplo, el estudio ABSORB II (pacientes con cardiopatía isquémica estable), a los 3 años de seguimiento, presentó un LLL de 0.37 mm⁵⁴ y el estudio PRAGUE 19 (pacientes con síndrome coronario agudo con elevación de ST) a los 5 años mostró un LLL de 0.11 mm⁵⁵. Además, comparado con el AVB Magmaris (Biotronik AG, Bülach, Switzerland), el AVB Absorb ha mostrado menor pérdida luminal tardía tanto en lesiones más complejas (el síndrome coronario agudo)^{56,57}, como en lesiones estables⁵⁷.

Más allá, ningún segmento analizado ha presentado estenosis significativa en el seguimiento. El fenómeno de remodelación positiva con recuperación del calibre se observó también en el segmento distal (>5 mm distal al segmento tratado mediante AVB), similar a los casos de OCC tratados con SFA⁴⁹. En nuestro estudio, tanto el diámetro mínimo como en diámetro medio aumentó de forma significativa ($p < 0.001$).

Nuestra cohorte demostró que, en el seguimiento a largo plazo mediante angiografía coronaria, el AVB Absorb presenta excelentes resultados, sin estenosis significativa

dentro del segmento tratado a pesar de presentar una longitud media de AVB de 52.5 ± 22.8 mm (lo cual se considera factor de riesgo para desarrollo de la reestenosis intrastent). Además, por sus propiedades, ha permitido el crecimiento del lumen arterial especialmente del diámetro luminal máximo intra-AVB y de los segmentos distales.

La TCO es realmente útil para poder entender el proceso de formación de la neoíntima o de neoaterosclerosis y el mecanismo de reabsorción.

Hasta el presente estudio, no hubo información sobre el seguimiento a largo plazo mediante TCO de las OCC tratadas con AVB. Es de real importancia, dado que nos permite entender posibles mecanismos de fallo del dispositivo o ventajas que aporta esta tecnología comparada con los SFA.

Debido a la excelente resolución de la TCO, se puede obtener tanto información cuantitativa como cualitativa.

Los datos de TCO se presentan en 3 momentos diferentes: post implante, a los 12 meses (cuando el dispositivo hipotéticamente está endotelizado) y a los 36 meses (cuando el dispositivo está reabsorbido).

En cuanto a los datos cuantitativos, en nuestro estudio mostró el patrón descrito en la cohorte A y B de ensayo ABSORB: a los 12 meses se observa una reducción del área luminal media y que posteriormente aumenta a los 3 años, con un crecimiento progresivo y significativo del área del armazon media tanto a los 12 meses como a los 36 meses, confirmando aún más la capacidad de remodelado positivo del vaso, tras el tratamiento con AVB Absorb (**Figura 8**).

Se han observado 2 formas de remodelado positivo:

- Remodelado positivo del vaso donde el armazón sigue la pared arterial sin mala aposición tardía (**Figura 19**).

- Remodelado positivo del vaso donde el armazón no sigue en su totalidad la pared arterial con presencia de mala aposición tardía (**Figura 12 y Figura 20**).

Este segundo tipo de remodelado se asocia a la formación de aneurismas, descrito tanto en presencia de stents farmacoactivos como en presencia de stents bioabsorbibles. Su mecanismo podría estar en relación con el fármaco que cubre el stent que podría generar una reacción que desencadenaría la aparición de aneurismas, pero en el caso de las OCC podría ser debido a las técnicas de apertura de la arteria (daño mecánico producido por la disección subíntimal y reentrada, formación de hematoma de la pared). Este fenómeno es importante dado que la formación de aneurismas podría determinar en caso de los SFA una mala aposición tardía permanente que a su vez podría predisponer a la trombosis tardía del stent.

La ventaja de los AVB en las OCC es que una vez reabsorbido, la mala aposición tardía desaparece y también el riesgo asociado de trombosis.

En nuestro estudio se observó mala aposición tardía en 3 casos a los 12 meses. Los pacientes continuaron el tratamiento con doble antiagregación plaquetaria y a los 3 años se observó la resolución de la mala aposición debido a la reabsorción de los AVB. Además, en el seguimiento a los 7 años no han presentaron nuevos eventos isquémicos.

Figura 19. Remodelación positiva del vaso tras implante de AVB en OCC de la arteria descendente anterior.

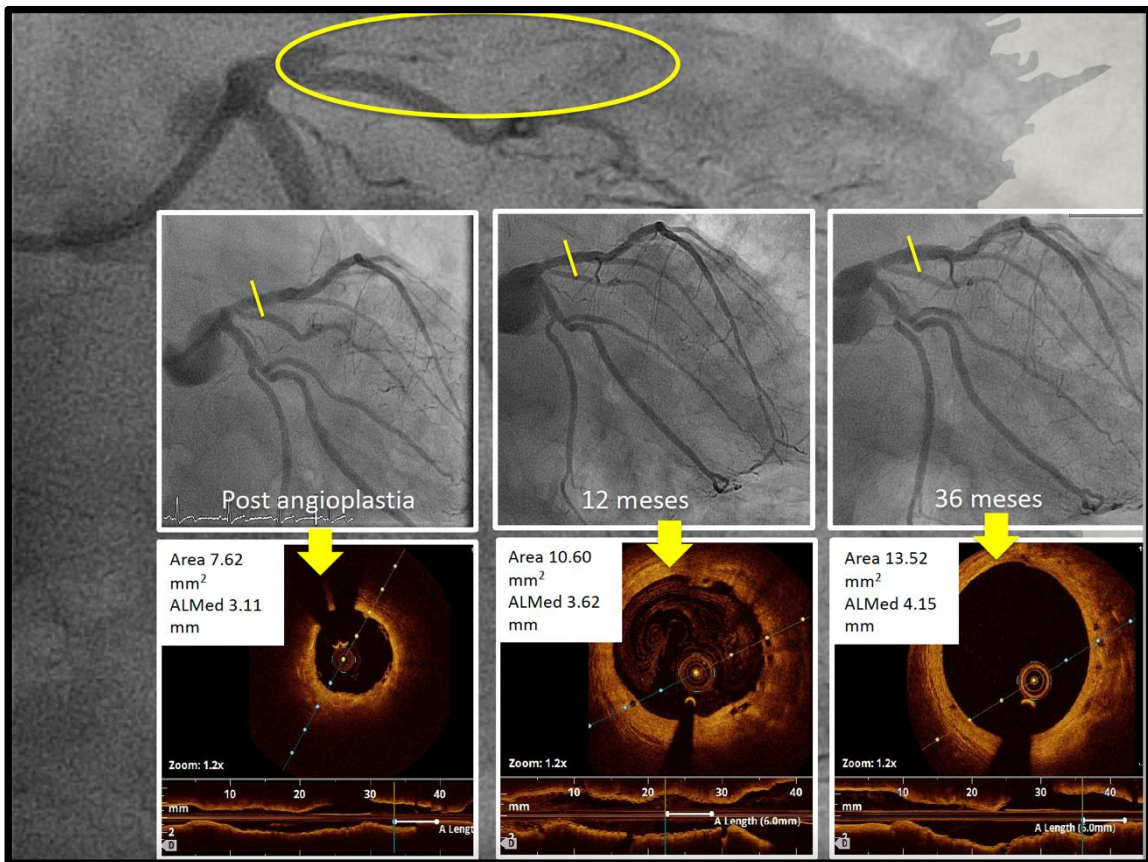
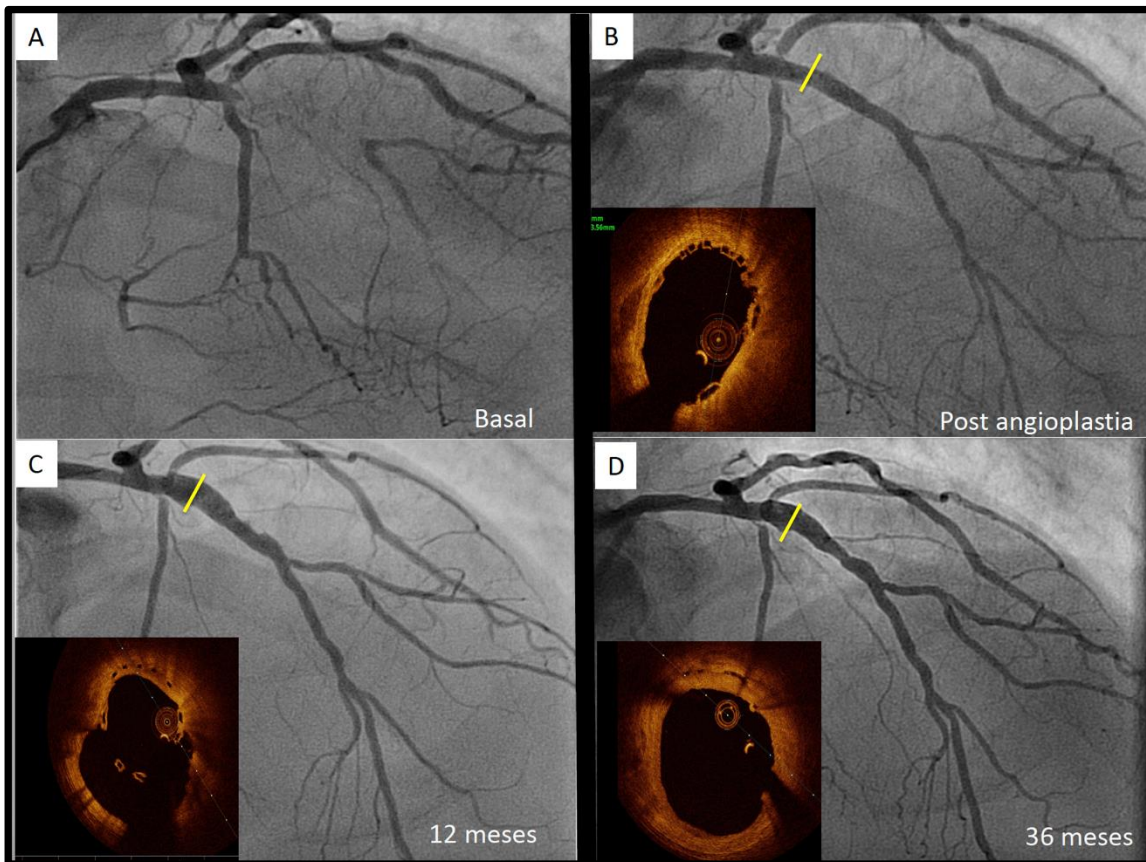


Imagen del fondo (círculo amarillo) representa la oclusión crónica de la arteria descendente anterior, tratada mediante un AVB Absorb de 3.0x28 mm. Las imágenes de angiografía (parte superior) representan los momentos en que se ha realizado. De izquierda a derecha: post angioplastia, a los 12 meses y a los 36 meses. Las imágenes de la parte inferior representan cortes transversales de la TCO en el mismo punto (línea amarilla) y al mismo zoom (1.2x), observándose de la izquierda a la derecha aumento del área y del diámetro, con AVB bien apuesto en todo momento. A los 36 meses reabsorción completa del AVB con mínima hiperplasia neoíntimal.

Figura 20. Remodelación positiva con formación de aneurisma tras angioplastia sobre OCC de la coronaria descendente anterior.



A: Pre-procedimiento, OCC con J-CTO score de 2. B: Resultado postimplante de 2 AVB Absorb de 3.5x18 y 3.0x18 mm. La imagen de TCO corresponde al segmento medio señalado con la línea amarilla, donde el AVB está bien apuesto y expandido (área luminal: 6.98mm² ALMed: 2.95 mm); C: Control angiográfico a los 12 meses, observándose zona de aneurisma en el segmento medio de la descendente anterior (línea amarilla) con aumento importante del área (16.44 mm²) y ALMed (4.56 mm), generando una mala aposición tardía (imagen de TCO); D: Control angiográfico a los 36 meses con persistencia de la zona de aneurisma y área (15.55 mm²) y diámetro (4.44 mm) similares al control por TCO de los 12 meses. Se observa además reabsorción del AVB con desaparición de la mala aposición tardía.

Estudios preclínicos mostraron que la reabsorción del AVB se produce aproximadamente a los 3 años⁵⁸. No obstante, en algunos casos se puede observar la “huella” del AVB que podría considerarse un efecto retrasado de relleno de la matriz de los struts reabsorbidos⁵⁹. En cuanto al recubrimiento neoíntimal, a los 12 meses todos los segmentos analizados tenían al menos un struts no cubierto, en cambio a los 36 meses la mayoría (de los que se podían identificar) estaban recubiertos.

Mas allá el patrón neoíntimal ha sido homogéneo en casi todos los casos. El caso con la hiperplasia neoíntimal heterogénea rica en macrófagos presentó trombosis del AVB a los 24 meses.

En resumen, desde punto de vista de la TCO, el AVB Absorb pudo demostrar las ventajas esperadas en el escenario de las OCC.

La tomografía computerizada multicorte permite evaluar con precisión las arterias coronarias, siendo una herramienta muy útil y menos invasiva.

A pesar del avance tecnológico, en presencia de stents metálicos la evaluación mediante TCMC es limitada debido al artefacto que produce el metal. No obstante, los AVB con su estructura radiotransparente permiten valorar de forma reproducible el lumen arterial y/o la presencia de nuevas placas.

El control angiográfico de rutina tras implante de un stent metálico no se recomienda. No obstante, en caso de las lesiones complejas como las OCC, donde la tasa de reestenosis/reoclusión es elevada y la sintomatología puede pasar inadvertida, el control por imagen podría tener un papel destacable⁶⁵. Por otra parte, en presencia de técnicas de imagen menos invasivas y con menor radiación, el TCMC podría ser una opción factible en el seguimiento de estos pacientes. Además, parámetros fisiológicos como la reserva

fraccional de flujo derivada de la tomografía computarizada también puede ser calculado usando dinámica de un modelo coronario 3-D proporcionando información adicional.

Nuestra cohorte presenta el seguimiento más largo (84 meses) mediante imagen cardíaca no invasiva en pacientes tratados con AVB. Hasta ahora han publicado 2 estudios con seguimiento máximo mediante TCMC de 5³⁵ y 6 años respectivamente⁶⁶, en pacientes con implante de AVB en lesiones coronarias “simples”. Ambos mostraron la permeabilidad de los segmentos tratados (salvo un caso en la cohorte B⁶⁶) y sin estenosis significativa en el seguimiento. Además, en la cohorte B también se observó como el área luminal mínima del vaso aumentó de forma significativa entre los 18 y los 72 meses⁶⁶.

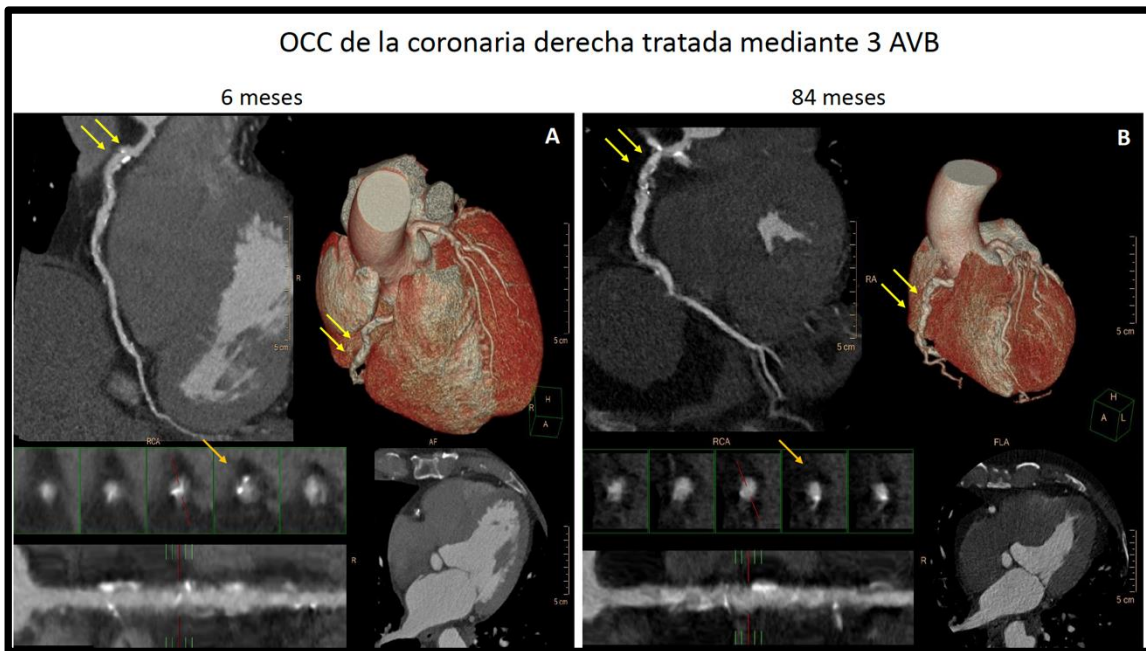
En nuestro estudio, más de la mitad de las lesiones tratadas con AVB fueron valoradas en diferentes momentos y por segmentos de AVB. La presencia de los marcadores radiopacos permitió una correcta delimitación entre cada uno de ellos. Ninguno de los AVB analizados presentaron estenosis significativa, lo que sugiere estabilidad de la lesión a muy largo plazo.

Desde los 6 a los 84 meses después de la implantación de AVB, se observó como el MinLD se mantuvo y el MaxLD presentó una tendencia a un crecimiento progresivo. Además, aunque la valoración ha sido de manera cualitativa, no se observó mayor calcificación a nivel de los segmentos analizados.

La interacción entre el AVB y el lumen vascular durante su degradación podría tener influencia sobre la aterosclerosis (progresión o regresión de la placa), aunque el mecanismo no está completamente elucidado⁶⁷. En nuestro estudio se observó tanto por TCO a los 3 años, como por TCMC a los 7 años estabilidad de la placa con diámetros cuya tendencia fue hacia un incremento del lumen arterial. Cinco segmentos de AVB presentaron placas fibróticas de forma difusa, pero ninguna de ella fue mayor al 35%, lo que permitiría plantear la hipótesis de que el AVB podría desempeñar un papel en la

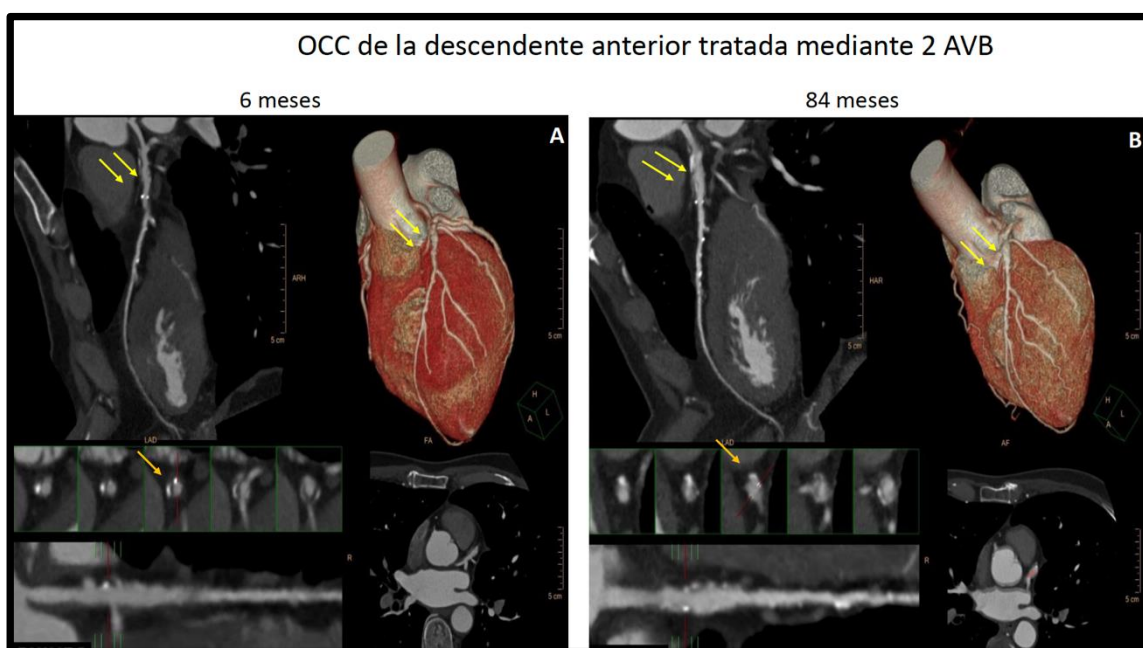
estabilización de la placa. Las **Figuras 21 y 22** muestran 2 de los casos con seguimiento completo por TCMC a los 6 y 84 meses. Además, el caso de la **Figura 21** es el mismo de la **Figura 12** y el de la **Figura 22** es el de la **Figura 20**, representados esta vez por imagen cardíaca no invasiva (TCMC).

Figura 21. Oclusión coronaria crónica de la coronaria derecha tratada con 3 AVB.



A: Control mediante TCMC a los 6 meses – las flechas amarillas muestran la permeabilidad de la arteria, sin artefactos en la reconstrucción 3D con trayecto tortuoso y zona de aneurisma. La flecha naranja muestra la presencia de 2 marcadores radiopacos en la zona de solapamiento. B: Control mediante TCMC a los 84 meses – las flechas amarillas muestran la permeabilidad de la arteria, sin artefactos en la reconstrucción 3D con trayecto tortuoso y zona de aneurisma. La flecha naranja muestra la presencia de 1 marcador radiopaco del AVB.

Figura 22. Oclusión coronaria crónica de la descendente anterior tratada con 2 AVB.



A: Control mediante TCMC a los 6 meses- las flechas amarillas muestran la permeabilidad de la arteria, sin artefactos en la reconstrucción 3D con zona de aneurisma en el segmento proximal. La flecha naranja muestra la presencia de 2 marcadores radiopacos en la zona de solapamiento.

B: Control mediante TCMC a los 84 meses- flechas amarillas muestran la permeabilidad de la arteria, sin artefactos en la reconstrucción 3D con persistencia del aneurisma. La flecha naranja muestra la presencia de 1 marcador radiopaco del AVB.

6.3. EVALUACIÓN MEDIANTE FISIOLÓGÍA CORONARIA

La disfunción endotelial se ha asociado con la progresión de la enfermedad aterosclerótica y los eventos cardiovasculares tanto en pacientes sin estenosis coronaria significativa como en los tratados con implante de stent^{60, 61}.

Las OCC presentan el grado más avanzado de enfermedad aterosclerótica y disfunción endotelial, pero además este fenómeno se extiende también al segmento distal. Galassi et

al⁶² demostró que el vaso distal sigue teniendo un cierto grado de disfunción endotelial tras la revascularización de la OCC.

Por otra parte, la disfunción endotelial se caracteriza por un desequilibrio entre las sustancias con propiedades vasodilatadoras, vasoconstrictoras, protrombóticas y proliferativas (factores de contracción derivados del endotelio).

La respuesta fisiológica de un endotelio intacto a la acetilcolina es la vasodilatación (debido a la liberación de óxido nítrico). No obstante, en presencia de un endotelio disfuncionante, la respuesta vasomotora es la vasoconstricción como resultado de la activación directa de los receptores muscarínicos en las células del músculo liso vascular⁶³.

Se supone que a los 36 meses tras el implante de AVB (reabsorción del AVB), las fuerzas mecánicas aplicadas por el dispositivo sobre la pared del vaso han desaparecido por completo. Este fenómeno podría permitir al vaso que responda tanto a los estímulos endotelio-dependiente (acetilcolina) como a los endotelio-independiente (nitroglicerina). Sin embargo, hasta ahora hay muy pocos datos sobre el tipo de respuesta de la arteria tratada con AVB frente a estos fármacos.

La hipótesis de la restauración de la vasomotilidad después de la implantación de AVB Absorb se comprobó con varios fármacos, en diferentes escenarios clínicos y etapas de reabsorción del AVB. Por ejemplo, en el ABSORB II en “lesiones no complejas” no hubo respuesta vasodilatadora significativa a nitroglicerina a los 36 meses comparando los AVB con los SFA⁵⁴. No obstante, otros estudios pudieron demostrar la presencia de cierta respuesta vasomotora a acetilcolina a los 36 meses en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con AVB⁶⁴.

En el momento de la reabsorción casi completa del AVB, nuestro trabajo mostró que la vasomotilidad dependiente del endotelio se recuperó en casi el 70% de los casos, aunque la respuesta predominante fue la vasoconstricción.

Estos hallazgos sugieren que, a pesar de la restauración de la motilidad, la disfunción endotelial generalmente permanece tanto en el segmento tratado con AVB como en el vaso distal. Se presenta un caso representativo en la **Figura 14**.

Debido al pequeño tamaño muestral, nuestro estudio no pudo establecer una relación entre la presencia de la disección subíntimal, la calcificación y la disfunción endotelial. Sin embargo, la principal técnica de apertura de la arteria fue el abordaje anterógrado con escalada de las guías, lo que significa que el trayecto subíntimal ha sido mínimo y la colocación del stent subíntimal ha sido inusual.

Aunque la fuerza radial del dispositivo ya no está presente a los tres años, es plausible la existencia de un cierto grado de inflamación por el material remanente que puede predisponer a un mayor grado de disfunción endotelial que en las fases posteriores de reabsorción cuando “la huella” de los struts ya no está visible.

En resumen, a largo plazo AVB en el tratamiento de la OCC ha permitido recuperar la vasomotilidad, no obstante, la respuesta vasomotora ha sido paradójica.

7. CONCLUSIONES

El ensayo clínico “Absorb-CTO”, es el primer estudio en demostrar la utilidad de los armazones bioabsorbibles en lesiones coronarias complejas como las oclusiones coronarias crónicas a muy largo plazo.

1. A pesar de que el desarrollo de la técnica se detuvo por problemas de trombosis del AVB a medio plazo, nuestro estudio mostró lo contrario, basándose en el principio: “Oclusions made good”, lo que significa que, si se realiza una adecuada preparación de la placa, midiendo el tamaño del lumen arterial para elegir correctamente el stent a implantar, una implantación del AVB según las instrucciones de uso y una valoración del resultado por angiografía y TCO para asegurar una adecuada expansión del AVB, los resultados a muy largo plazo son excelentes. Además, este principio se aplica no solo para los AVB, sino también a los stents metálicos.
2. El tratamiento con AVB en nuestro estudio mostró excelentes resultados a muy largo plazo, con una tasa de eventos adversos mayores, trombosis y reoclusión más baja que en los estudios publicados con stents metálicos. Los eventos producidos, han ocurrido en los primeros 3 años tras el implante de AVB. A muy largo plazo no se han registrados eventos cardiológicos mayores.
3. Tras la absorción de AVB, se demostró la recuperación parcial de la vasomotilidad, donde aproximadamente la mitad de las lesiones presentaron una respuesta vasomotora vasoconstrictora. A pesar de no ser la respuesta fisiológica, se ha conseguido demostrar que el endotelio “neoformado” tiene capacidad de vasomotilidad.
4. El AVB Absorb ha sido sometido a una valoración multimodal por imagen cardíaca en todos los momentos del proceso de absorción y más allá con una calidad de imagen muy buena, permitiendo una valoración completa y en detalle:

- Por angiografía, a largo plazo se demostró que el lumen arterial se mantiene sin nuevas estenosis en el segmento tratado
- Por TCO, a largo plazo, se demostró que existe un remodelado positivo con aumento del tamaño del vaso y que la neointima que se forma presenta mayormente carácter homogéneo y sin signos de neoaterosclerosis
- Por TCMC a muy largo plazo, se demostró la permeabilidad del vaso, sin estenosis significativas y sin presencia de nueva calcificación de la pared arterial

8. FUTURAS PERSPECTIVAS

En los próximos años tendremos los resultados a muy largo plazo de los principales ensayos con AVB Absorb que podrían aportar más información sobre las ventajas de este dispositivo a largo plazo. Junto con las mejoras tecnológicas que aportarán estos dispositivos, podrían ser nuevamente utilizados.

El presente estudio demuestra la utilidad de los AVB Absorb en lesiones complejas como las oclusiones coronarias crónicas, no obstante, se precisan más estudios con un mayor número de pacientes e incluso ensayos randomizados para poder realizar recomendaciones de uso de estos dispositivos.

Debido a las propiedades de todos los AVB, éstos siempre tendrán menor fuerza radial comparados con los stents metálicos, lo que hace fundamental establecer protocolos de implante de los AVB para asegurar un buen resultado.

Esta tecnología podría ser realmente útil en personas jóvenes, donde la necesidad de reintervención o de cirugía de revascularización percutánea puede existir dada la evolución del proceso aterosclerótico.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Vaquerizo B, Barros A, Pujadas S, et al. Bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of chronic total occlusions: CTO-ABSORB pilot study. *EuroIntervention*. Sep 2015;11(5):555-63. doi:10.4244/eijy14m12_07
2. Vaquerizo B, Barros A, Pujadas S, et al. One-Year Results of Bioresorbable Vascular Scaffolds for Coronary Chronic Total Occlusions. *Am J Cardiol*. Mar 15 2016;117(6):906-17. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.025
3. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of Chronic Total Coronary Occlusion on Treatment Strategy. *The American Journal of Cardiology*. 2005/05/01/ 2005;95(9):1088-1091. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.12.065>
4. Azzalini L, Jolicœur EM, Pighi M, et al. Epidemiology, Management Strategies, and Outcomes of Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *The American Journal of Cardiology*. 2016/10/15/ 2016;118(8):1128-1135. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.07.023>
5. The PONES. Correction: Chronic Total Occlusions in Sweden – A Report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *PLOS ONE*. 2014;9(10):e112370. doi:10.1371/journal.pone.0112370
6. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*. Jul 7 2018;39(26):2484-2493. doi:10.1093/eurheartj/ehy220
7. Sapontis J, Salisbury AC, Yeh RW, et al. Early Procedural and Health Status Outcomes After Chronic Total Occlusion Angioplasty: A Report From the OPEN-CTO Registry (Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency in Chronic Total Occlusion

Hybrid Procedures). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017/08/14/ 2017;10(15):1523-1534. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.05.065>

8. Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, et al. Meta-Analysis of Clinical Outcomes of Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Interventions for Chronic Total Occlusions. *The American Journal of Cardiology*. 2015/05/15/ 2015;115(10):1367-1375. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.038>

9. Tajti P, Burke MN, Karpaliotis D, et al. Update in the Percutaneous Management of Coronary Chronic Total Occlusions. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018/04/09/ 2018;11(7):615-625. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.10.052>

10. Borgia F, Viceconte N, Ali O, et al. Improved cardiac survival, freedom from mace and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *International Journal of Cardiology*. 2012;161(1):31-38. doi:10.1016/j.ijcard.2011.04.023

11. Park TK, Lee SH, Choi KH, et al. Late Survival Benefit of Percutaneous Coronary Intervention Compared With Medical Therapy in Patients With Coronary Chronic Total Occlusion: A 10-Year Follow-Up Study. *J Am Heart Assoc*. Mar 16 2021;10(6):e019022. doi:10.1161/JAHA.120.019022

12. Lerman A, Cannan CR, Higano SH, Nishimura RA, Holmes DR, Jr. Coronary vascular remodeling in association with endothelial dysfunction. *Am J Cardiol*. May 1 1998;81(9):1105-9. doi:10.1016/s0002-9149(98)00135-0

13. Galassi AR, Tomasello SD, Crea F, et al. Transient Impairment of Vasomotion Function After Successful Chronic Total Occlusion Recanalization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012/02/21/ 2012;59(8):711-718. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.894>

14. Lanka V, Patel VG, Saeed B, et al. Outcomes with first- versus second-generation drug-eluting stents in coronary chronic total occlusions (CTOs): a systematic review and meta-analysis. *J Invasive Cardiol.* Jul 2014;26(7):304-10.
15. Park HJ, Kim HY, Lee JM, et al. Randomized comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stents vs. sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention in chronic total occlusion--Catholic Total Occlusion Study (CATOS) trial. *Circ J.* 2012;76(4):868-75. doi:10.1253/circj.cj-11-1021
16. Moreno R, García E, Teles R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents in the treatment of total coronary occlusions: results from the chronic coronary occlusion treated by everolimus-eluting stent randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv.* Feb 2013;6(1):21-8. doi:10.1161/circinterventions.112.000076
17. Suttorp MJ, Laarman GJ. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions: Rationale and design of the PRImary Stenting of Occluded Native coronary arteries III (PRISON III) study. *American Heart Journal.* 2007/09/01/2007;154(3):432-435. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.04.041>
18. Teeuwen K, van der Schaaf RJ, Adriaenssens T, et al. Randomized Multicenter Trial Investigating Angiographic Outcomes of Hybrid Sirolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer Compared With Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Chronic Total Occlusions: The PRISON IV Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* Jan 23 2017;10(2):133-143. doi:10.1016/j.jcin.2016.10.017
19. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo

coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation*. Nov 30 2010;122(22):2301-12. doi:10.1161/circulationaha.110.970772

20. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *J Am Coll Cardiol*. Mar 1 2016;67(8):921-931. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.019

21. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *European Heart Journal*. 2015;36(47):3332-3342. doi:10.1093/eurheartj/ehv435

22. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(20):1905-1915. doi:10.1056/NEJMoa1509038

23. Diletti R, Serruys PW, Farooq V, et al. ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design. *Am Heart J*. Nov 2012;164(5):654-63. doi:10.1016/j.ahj.2012.08.010

24. Geuns R-Jv, Serruys PW, Ormiston J. Abstract 10228: ABSORB Cohort B Trial: Two Year OCT Results of the ABSORB Bioresorbable Everolimus Eluting Vascular Scaffold. *Circulation*. 2011;124(suppl_21):A10228-A10228. doi:doi:10.1161/circ.124.suppl_21.A10228

25. Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, 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.* Jan 14 2016;37(3):229-40. doi:10.1093/eurheartj/ehv500

26. Pieter CS, Chun Chin C, Bernard C, 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):645-653.

27. Kerkmeijer LSM, Tijssen RYG, Kraak RP, et al. Four-year results of the AIDA trial: comparison of Absorb bioresorbable scaffold with Xience everolimus-eluting metallic stent in daily clinical practice. *European Heart Journal.* 2020;41(Supplement_2)doi:10.1093/ehjci/ehaa946.2539

28. Wiebe J, Liebetrau C, Dörr O, et al. Feasibility of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with chronic total occlusion. *Int J Cardiol.* Jan 20 2015;179:90-4. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.032

29. Ojeda S, Pan M, Romero M, et al. Outcomes and computed tomography scan follow-up of bioresorbable vascular scaffold for the percutaneous treatment of chronic total coronary artery occlusion. *Am J Cardiol.* Jun 1 2015;115(11):1487-93. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.048

30. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, 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.* Aug 19 2017;390(10096):760-772. doi:10.1016/s0140-6736(17)31470-8

31. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger DC, et al. Clinical Outcomes Before and After Complete Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Resorption. *Circulation.* 2019;140(23):1895-1903. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042584

32. Almalla M, Hennings V, Marx N, Hoffmann R. Long-term clinical and angiographic outcome after treatment of chronic total occlusion with everolimus or sirolimus eluting stents. *Int J Cardiol.* Jun 14 2012;157(3):451-2. doi:10.1016/j.ijcard.2012.04.020
33. Wöhrle J, Rottbauer W, Imhof A. Everolimus-eluting stents for treatment of chronic total coronary occlusions. *Clin Res Cardiol.* Jan 2012;101(1):23-8. doi:10.1007/s00392-011-0359-3
34. van Houwelingen KG, Sen H, Lam MK, et al. Three-year clinical outcome after treatment of chronic total occlusions with second-generation drug-eluting stents in the TWENTE trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2015;85(3):E76-E82. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.25713>
35. Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, 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: Cardiovascular Interventions.* 2013/10/01/ 2013;6(10):999-1009. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.05.017>
36. Carlo Di M, Gerald SW, Georgios S, et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention.* 2007;3(1):30-43.
37. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Evaluation of the Second Generation of a Bioresorbable Everolimus Drug-Eluting Vascular Scaffold for Treatment of De Novo Coronary Artery Stenosis. *Circulation.* 2010;122(22):2301-2312. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970772

38. Mitsutake Y, Ueno T, Ikeno F, et al. Serial changes of coronary endothelial function and arterial healing after paclitaxel-eluting stent implantation. *Cardiovasc Interv Ther.* Jan 2016;31(1):21-8. doi:10.1007/s12928-015-0341-5
39. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal.* 2016;37(42):3232-3245. doi:10.1093/eurheartj/ehw334
40. Hess CN, Lopes RD, Gibson CM, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. *Circulation.* Oct 21 2014;130(17):1445-51. doi:10.1161/circulationaha.113.008193
41. Dautov R, Manh Nguyen C, Altisent O, Gibrat C, Rinfret S. Recanalization of Chronic Total Occlusions in Patients With Previous Coronary Bypass Surgery and Consideration of Retrograde Access via Saphenous Vein Grafts. *Circ Cardiovasc Interv.* Jul 2016;9(7)doi:10.1161/circinterventions.115.003515
42. Azzalini L, Giustino G, Ojeda S, et al. Procedural and Long-Term Outcomes of Bioresorbable Scaffolds Versus Drug-Eluting Stents in Chronic Total Occlusions: The BONITO Registry (Bioresorbable Scaffolds Versus Drug-Eluting Stents in Chronic Total Occlusions). *Circ Cardiovasc Interv.* Oct 2016;9(10)doi:10.1161/circinterventions.116.004284
43. Mitomo S, Naganuma T, Fujino Y, et al. Bioresorbable Vascular Scaffolds for the Treatment of Chronic Total Occlusions: An International Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* Jan 2017;10(1)doi:10.1161/circinterventions.116.004265
44. Lee PH, Lee SW, Park HS, et al. Successful Recanalization of Native Coronary Chronic Total Occlusion Is Not Associated With Improved Long-Term Survival. *JACC Cardiovasc Interv.* Mar 28 2016;9(6):530-8. doi:10.1016/j.jcin.2015.11.016

45. Borgia F, Viceconte N, Ali O, et al. Improved cardiac survival, freedom from MACE and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *Int J Cardiol.* Nov 1 2012;161(1):31-8. doi:10.1016/j.ijcard.2011.04.023
46. Gheorghe L, Millán X, Jimenez-Kockar M, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in coronary chronic total occlusions: clinical, vasomotor and optical coherence tomography findings at three-year follow-up (ABSORB-CTO study). *EuroIntervention.* May 20 2019;15(1):99-107. doi:10.4244/eij-d-18-00567
47. Niccoli G, De Felice F, Belloni F, et al. Late (3 Years) Follow-Up of Successful Versus Unsuccessful Revascularization in Chronic Total Coronary Occlusions Treated by Drug Eluting Stent. *American Journal of Cardiology.* 2012;110(7):948-953. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.025
48. Galassi A, Tomasello S, Costanzo L, Campisano M, Barrano G, Corrado T. Long-Term Clinical and Angiographic Results of Sirolimus-Eluting Stent in Complex Coronary Chronic Total Occlusion Revascularization: The SECTOR Registry. *Journal of interventional cardiology.* 10/01 2011;24:426-36. doi:10.1111/j.1540-8183.2011.00648.x
49. Josep G-L, Luis T, Silvia H, et al. Lumen enlargement of the coronary segments located distal to chronic total occlusions successfully treated with drug-eluting stents at follow-up. *EuroIntervention.* 2014;9(10):1181-1188.
50. Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, et al. Effect of Technique on Outcomes Following Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: Analysis From the ABSORB Trials. *J Am Coll Cardiol.* Dec 12 2017;70(23):2863-2874. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1106

51. Sorrentino S, Giustino G, Mehran R, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(25):3055-3066. doi:doi:10.1016/j.jacc.2017.04.011
52. Smits PC, Chang CC, Chevalier B, et al. Bioresorbable vascular scaffold versus metallic drug-eluting stent in patients at high risk of restenosis: the COMPARE-ABSORB randomised clinical trial. *EuroIntervention*. Oct 23 2020;16(8):645-653. doi:10.4244/EIJ-D-19-01079
53. Stone GW, Kimura T, Gao R, 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*. Dec 1 2019;4(12):1261-1269. doi:10.1001/jamacardio.2019.4101
54. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, 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*. Nov 19 2016;388(10059):2479-2491. doi:10.1016/s0140-6736(16)32050-5
55. Kočka V, Toušek P, Kozel M, et al. Bioresorbable scaffold implantation in STEMI patients: 5 years imaging subanalysis of PRAGUE-19 study. *Journal of Translational Medicine*. 2020/01/30 2020;18(1):33. doi:10.1186/s12967-020-02230-1
56. Sabaté M, Alfonso F, Cequier A, et al. Magnesium-Based Resorbable Scaffold Versus Permanent Metallic Sirolimus-Eluting Stent in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MAGSTEMI Randomized Clinical Trial. *Circulation*. Dec 3 2019;140(23):1904-1916. doi:10.1161/circulationaha.119.043467
57. Gutiérrez-Barrios A, Gheorghe LL, Camacho Freire S, et al. Long-term clinical, angiographic, and optical coherence tomography findings of Mg-based bioresorbable

scaffold in patients with acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* Jul 1 2021;98(1):E69-e77. doi:10.1002/ccd.29557

58. Otsuka F, Pacheco E, Perkins LE, et al. Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model. *Circ Cardiovasc Interv.* Jun 2014;7(3):330-42. doi:10.1161/circinterventions.113.000990

59. Nakatani S, Ishibashi Y, Sotomi Y, et al. Bioresorption and Vessel Wall Integration of a Fully Bioresorbable Polymeric Everolimus-Eluting Scaffold: Optical Coherence Tomography, Intravascular Ultrasound, and Histological Study in a Porcine Model With 4-Year Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv.* Apr 25 2016;9(8):838-851. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.030

60. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol.* Feb 14 2012;59(7):655-62. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.015

61. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* Jan 2006;27(2):166-70. doi:10.1093/eurheartj/ehi571

62. Galassi AR, Tomasello SD, Crea F, et al. Transient impairment of vasomotion function after successful chronic total occlusion recanalization. *J Am Coll Cardiol.* Feb 21 2012;59(8):711-8. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.894

63. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753-767. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245

64. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Ortega-Paz L, et al. 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.* Aug 27 2018;11(16):1559-1571. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.026
65. Geyer M, Wild J, Hirschmann M, et al. Predictors for Target Vessel Failure after Recanalization of Chronic Total Occlusions in Patients Undergoing Surveillance Coronary Angiography. *J Clin Med.* Jan 9 2020;9(1)doi:10.3390/jcm9010178
66. Onuma Y, Collet C, van Geuns R-J, et al. Long-term serial non-invasive multislice computed tomography angiography with functional evaluation after coronary implantation of a bioresorbable everolimus-eluting scaffold: the ABSORB cohort B MSCT substudy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2017;18(8):870-879. doi:10.1093/ehjci/jex022
67. Patrick WS, Yoshinobu O, Hector MG-G, 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):1271-1284.
68. Jortveit J, Pripp AH, Langørgen J, Halvorsen S. Incidence, risk factors and outcome of young patients with myocardial infarction. *Heart.* 2020;106(18):1420. doi:10.1136/heartjnl-2019-316067

10. ANEXO

Titulo: Bioresorbable vascular scaffolds in coronary chronic total occlusions: clinical, vasomotor and optical coherence tomography findings at three-year follow-up (ABSORB-CTO study)EuroIntervention 2019;15:99-107. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00567

Livia Gheorghe¹, MD; Xavier Millán¹, MD; Marcelo Jimenez-Kockar¹, MD; Josep Gomez-Lara², MD, PhD; Dabit Arzamendi¹, MD, PhD; Leonardo Danduch¹, MD; Victor Agudelo¹, MD; Antonio Serra¹, MD, PhD

1. Interventional Cardiology Unit, Cardiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain;

2. Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

Bioresorbable vascular scaffolds in coronary chronic total occlusions: clinical, vasomotor and optical coherence tomography findings at three-year follow-up (ABSORB-CTO study)



Livia Gheorghe¹, MD; Xavier Millán¹, MD; Marcelo Jimenez-Kockar¹, MD; Josep Gomez-Lara², MD, PhD; Dabit Arzamendi¹, MD, PhD; Leonardo Danduch¹, MD; Victor Agudelo¹, MD; Antonio Serra^{1*}, MD, PhD

1. Interventional Cardiology Unit, Cardiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; 2. Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

This paper also includes supplementary data published online at: http://www.pcronline.com/eurointervention/152nd_issue/19

KEYWORDS

- adjunctive pharmacotherapy
- bioresorbable scaffolds
- chronic total coronary occlusion
- other imaging modalities
- QCA

Abstract

Aims: Percutaneous treatment of coronary chronic total occlusion (CTO) is associated with important arterial remodelling after successful recanalisation. Bioresorbable vascular scaffold (BVS) implantation in CTO has been shown to be feasible and can be of interest when the scaffold achieves complete bioresorption. We sought to evaluate the three-year results in terms of clinical events, serial imaging outcomes and vasomotion response in CTO lesions successfully treated with BVS.

Methods and results: A total of 33 patients (35 CTO lesions) successfully treated with BVS were included in the ABSORB-CTO study. Clinical outcomes, quantitative coronary angiography (QCA) and optical coherence tomography (OCT) assessment were analysed at one- and three-year follow-up. Vasomotion examination was also performed at three years. At three years, cumulative target vessel reocclusion was observed in four lesions (11.4%). By QCA, the in-scaffold segment presented a lumen loss of 0.23 ± 0.46 mm compared with the baseline procedure ($p=0.001$) and a lumen gain of 0.05 ± 0.29 mm between one and three years ($p=0.220$). By OCT, the mean neointimal area stenosis progressed from 11.45% at 12 months to 17.10% at 36 months ($p<0.001$) and mean scaffold area increased continuously at 12 (+12%; $p<0.001$) and at 36 months (+14.85%; $p=0.001$). Late acquired incomplete scaffold apposition (LAISA) observed at 12 months in three patients was completely undetectable at three years. Most cases responded to endothelium-dependent vasomotor stimuli (69%). Vasoconstriction to acetylcholine was the predominant response (45%).

Conclusions: Successful recanalisation of coronary CTO with BVS implantation is associated with favourable clinical and imaging outcomes. Despite vessel motility restoration, successfully treated CTOs remain with signs of endothelial dysfunction.

*Corresponding author: Interventional Cardiology Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, Spain. E-mail: aserrap@santpau.cat

© Europa Digital & Publishing 2019. All rights reserved.

SUBMITTED ON 28/05/2018 - REVISION RECEIVED ON 1st 07/08/2018 / 2nd 31/08/2018 - ACCEPTED ON 27/09/2018

Abbreviations

ACH	acetylcholine
ADR	anterograde dissection and re-entry
AWE	anterograde wire escalation
BVS	bioresorbable vascular scaffold
CTO	chronic total occlusion
DES	drug-eluting stent
DS	diameter stenosis
ISA	incomplete scaffold apposition
IVUS	intravascular ultrasound
LAISA	late acquired incomplete scaffold apposition
LLL	late lumen loss
LVEF	left ventricular ejection fraction
MaxLA	maximal lumen area
MaxLD	maximal lumen diameter
MaxSA	maximal scaffold area
MeanLA	mean lumen area
MeanLD	mean lumen diameter
MSCT	multislice computed tomography
TLF	target lesion failure

Introduction

Implantation of bioresorbable vascular scaffolds (BVS) has proven to be an appropriate treatment option in several types of non-complex coronary lesion^{1,2}. In the setting of chronic total occlusion (CTO), a few studies have shown encouraging results at one-year follow-up, with a low rate of target lesion failure (TLF) (5%)^{3,4} and scaffold reocclusion^{5,6}. However, there is a lack of information regarding the long-term follow-up outcomes in patients with CTO treated with BVS. Moreover, several questions regarding the potential advantages of BVS over traditional metallic stents remain unsolved, such as the late lumen gain, long-term vessel remodelling, the fate of malapposed struts and the restoration of vasomotion in the scaffolded and distal coronary segments.

The present study evaluated the three-year follow-up results in terms of clinical events, serial imaging outcomes in-scaffold and in the distal vessel using optical coherence tomography (OCT), and the vasomotor response when BVS resorption is almost complete.

Editorial, see page 28

Methods

POPULATION AND STUDY DESIGN

The design, post-procedural and one-year follow-up results of the ABSORB-CTO study have been published previously^{5,7}. Briefly, between February 2013 and March 2014, 33 patients with 35 CTO coronary lesions (EuroCTO definition)⁸ with reference vessel diameters between 2.5 and 3.5 mm were included in the study. The Research Ethics Board approved the study and written informed consent was obtained from all patients.

PROCEDURAL PROTOCOL DURING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Percutaneous coronary intervention (PCI) was performed following a strict protocol⁷. After CTO recanalisation with the guidewire,

dilatations with undersized balloons (1.5 to 2.0 mm) were performed in order to restore coronary flow. Intravascular ultrasound (IVUS) was performed to evaluate the lesion length and reference vessel diameters, and to characterise the plaque morphology in order to guide PCI. Accordingly, non-compliant balloons, cutting balloons or rotational atherectomy were used to achieve optimal lesion preparation under IVUS guidance. BVS implantation was performed following the manufacturer's instructions for use. After BVS implantation (Absorb™; Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), expansion and apposition were analysed by OCT. Post-dilatation with non-compliant balloons 0.5 mm larger than the BVS was performed, when needed, to obtain an optimal result that was again verified by OCT.

Patients were discharged on dual antiplatelet therapy for a minimum of 12 months.

CLINICAL OUTCOMES AND FOLLOW-UP PROCEDURES

Clinical follow-up was scheduled at 6, 12, 24 and 36 months. Moreover, as per protocol, multislice computed tomography (MSCT) was performed at six-month follow-up⁵. Angiographic follow-up with OCT analysis was performed at one and three years post procedure. Vasomotor examination in relation to endothelium-dependent and independent drugs was carried out at three years.

QUANTITATIVE CORONARY ANGIOGRAPHY

In each patient, the treated segment, the 5 mm peri-scaffold segments, and the >5 mm distal segment were analysed by quantitative coronary angiography (QCA) in matched angiographic views after the procedure and at one- and three-year follow-up (Figure 1). QCA analysis was performed by an independent core laboratory (Barcelona Cardiac Imaging Core-Lab [BARCICORE-Lab]). Late lumen loss (LLL) or gain was defined as the difference

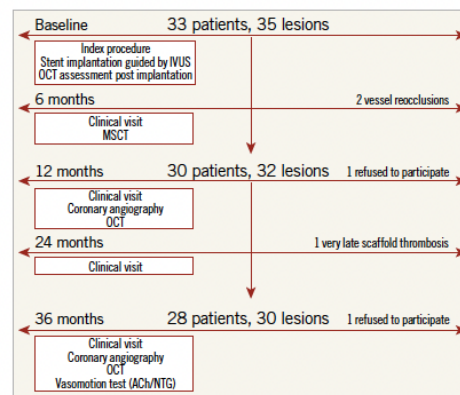


Figure 1. Study flow chart. ACh: acetylcholine; IVUS: intravascular ultrasound; MSCT: multislice computed tomography; NTG: nitroglycerine; OCT: optical coherence tomography

between minimal lumen diameter values in the follow-up and post procedure, after nitrate administration³. More detailed information on the QCA methodology has been described previously⁵.

OCT ANALYSIS

OCT analysis was performed using dedicated software (C7XR™ System; St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) by an independent core laboratory (BARCICORE-Lab). More detailed information and definitions have been described previously^{5,9}.

VASOMOTOR TONE ANALYSIS

A vasomotor test was performed after control angiography followed by OCT imaging. The protocol is extensively described in **Supplementary Appendix 1**.

Vasoconstriction or vasodilation was defined as at least a 3% change in the mean lumen diameter after infusion of the maximal dose of ACh or nitrates^{1,2,9,10}.

STUDY DEFINITIONS

The primary endpoint was target lesion failure, defined as a composite of cardiac death, target vessel myocardial infarction and clinically driven target lesion revascularisation. Secondary endpoints included each individual endpoint of the primary endpoint as well as all-cause mortality and in-scaffold reocclusion. All endpoints were defined according to the Academic Research Consortium (ARC) definitions on stent trials¹¹.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables are described as mean±standard deviation (SD) or as median and interquartile range, as appropriate. The Student's t-test for paired data was used to compare means at different time periods for each patient. Categorical variables are expressed as counts (percentage) and were compared with the use of Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. P-values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance. All statistical analyses were performed using SPSS, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

STUDY FLOW CHART

Thirty-three patients (35 CTO lesions) were prospectively included in the ABSORB-CTO study, with a procedural success rate of 100% (final in-scaffold residual stenosis <30% and TIMI flow 3 in the target vessel). The MSCT imaging control at six months showed lesion reocclusion in two patients. Moreover, two patients refused catheterisation at 12 and 36 months, respectively; one patient presented scaffold thrombosis at 24 months and did not undergo the 36-month coronary angiography. Therefore, 28 patients (30 lesions) underwent coronary angiography at three years. One patient with a patent artery at 12 months presented with asymptomatic vessel reocclusion at three years. This patient did not undergo intravascular imaging or a vasomotion test. In one patient, OCT could not be performed due to technical issues. **Figure 1** shows the study flow chart.

PATIENT AND PROCEDURAL CHARACTERISTICS

Patient data, lesion and procedural characteristics are summarised in **Table 1**. Mean age was 61.0±9.7 years and the clinical presentation was stable angina in 84.8% (n=28) of patients. Lesion complexity was graded as difficult or very difficult in 25.8% (n=9) of cases according to J-CTO score. IVUS-guided plaque preparation was performed in all cases, using a cutting balloon in most cases. Mean implanted scaffold length was 52.5±22.8 mm per lesion. After OCT analysis, post-dilatation with a non-compliant balloon was required in 62.9% (n=22) of lesions.

CLINICAL OUTCOMES

Three-year follow-up was completed in all patients and is shown in **Table 2**. No clinical events were observed during the first 12 months. At 24 months, one patient presented a non-Q-wave myocardial infarction. Coronary angiography revealed very late scaffold thrombosis that was subsequently treated with thrombectomy and DES implantation. No other clinical events were observed during the course of the study.

Table 1. Patient, lesion and procedural characteristics.

Clinical characteristics (n=33 patients)	
Age, years (mean±SD)	61.0±9.7
Men	28 (84.8%)
Diabetes mellitus	8 (24.2%)
Previous PCI	13 (39.3%)
Silent myocardial ischaemia or stable angina pectoris	28 (84.8%)
LVEF <50%	8 (24.2%)
Lesion and procedural characteristics (n=35 lesions)	
Target vessel	
Right coronary artery	16 (45.7%)
Left descending artery	14 (40%)
Circumflex artery	5 (14.3%)
CTO location: ostial/proximal	9 (25.7%)
In-stent CTO	2 (5.7%)
Severe CTO calcification	12 (34.3%)
CTO complexity (J-CTO score)	
Easy (J-CTO score of 0)	9 (25.7%)
Intermediate (J-CTO score of 1)	17 (48.6%)
Difficult (J-CTO score of 2)	3 (8.6%)
Very difficult (J-CTO score of ≥3)	6 (17.2%)
Predilatation (number of balloons used per lesion)	2.6±1.0
Cutting balloon predilatation	25 (71.4%)
Total scaffold length implanted per lesion (mm±SD)	52.5±22.8
Mean scaffold diameter	3.1±0.3
Total number of scaffolds used per lesion	2.16±0.9
Post-scaffold dilatation (non-compliant balloon)	22 (62.9%)

Values are counts (percentage) of patients/lesions. CTO: chronic total occlusion; LVEF: left ventricular ejection fraction; PCI: percutaneous coronary intervention; SD: standard deviation

Table 2. Clinical outcomes.

Patients, n=33 patients	6-month follow-up	12-month follow-up	24-month follow-up	36-month follow-up
All-cause mortality	0	0	0	0
Target lesion failure	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)
Target vessel myocardial infarction	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)
Target lesion revascularisation	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)
Scaffold thrombosis	0	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)
In-scaffold reocclusion	2 (5.7%)	2 (5.7%)	3 (8.5%)	4 (11.4%)

Values are counts (percentages) of patients or lesions. Events are reported in a non-hierarchical fashion. n: number

ANGIOGRAPHIC RESULTS

Complete angiographic follow-up was performed in 81.8% (n=27) of patients, with 29 lesions analysed at different time points. Table 3 summarises the results of QCA data.

At 12 months, all lumen diameters were significantly smaller than the corresponding dimensions obtained immediately post implantation. The one-year in-scaffold lumen loss was 0.28±0.33 mm. However, all lumen diameters presented a trend towards an increase from 12-month to 36-month follow-up. At 36 months, the in-scaffold lumen loss was 0.23±0.46 mm. Diameter stenosis increased progressively both at 12 months (20.18±12.87%; p<0.001) and at 36 months (25.66±9.55%; p<0.001).

Distal segments >5 mm presented a continuous lumen enlargement with minimal and mean lumen diameter increases of 25% (1.31 vs. 1.63 mm, p=0.003) and 18% (1.79 vs. 2.11 mm, p=0.01) at 36 months, respectively, as compared to baseline.

OCT ANALYSIS

Complete serial OCT analysis was obtained in 78.8% (n=26) of patients, with 28 matched segments explored at baseline, 12 and 36 months. Quantitative OCT data are shown in Supplementary Table 1. Mean neointimal area stenosis progressed from 11.45% at 12 months to 17.10% at 36 months (p<0.001), but mean scaffold area increased by 12% at 12 months (Δ=0.79 mm²; p<0.001) and 15% at 36 months (Δ=0.98 mm²; p=0.001). The mean and minimal lumen areas decreased at 12 months (Δ=-0.88 mm², 11%, p=0.001, and Δ=-1.33 mm², 25%, p<0.001, respectively), but were maintained at 36 months (Figure 2). Finally, mean incomplete scaffold apposition (ISA) increased from 0.80 mm² immediately post procedure to 1.31 mm² at 12 months.

All qualitative OCT data are detailed in Supplementary Table 2. Three patients presented late acquired incomplete scaffold apposition (LAISA) at 12-month follow-up. The malapposition length

Table 3. Serial quantitative angiographic analysis (QCA) data after procedure and at 1- and 3-year follow-up.

	Angiographic analysis (n=29 lesions)									
	Baseline	1-year follow-up	Δ 1 year-baseline	p-value	3-year follow-up	Δ 3 years-1 year	p-value	Δ 3 years-baseline	p-value	
Proximal peri-scaffold segment										
MinLD	2.80±0.57	2.61±0.46	-0.19	0.030	2.74±0.51	0.13	0.099	-0.06	0.599	
MeanLD	3.21±0.57	3.01±0.51	-0.20	0.016	3.09±0.52	0.08	0.229	-0.12	0.302	
In-scaffold segment										
Length	45.12±18.95	44.55±19.14	-0.57	0.737	45.16±20.87	0.61	0.787	-0.04	0.977	
RVD	2.41±0.43	2.35±0.34	-0.06	0.324	2.60±0.44	0.25	<0.000	0.19	0.043	
MinLD	2.16±0.41	1.88±0.40	-0.28	<0.000	1.93±0.38	0.05	0.220	-0.23	0.001	
MeanLD	2.87±0.32	2.64±0.38	-0.23	<0.000	2.72±0.39	0.08	0.149	-0.15	0.017	
MaxLD	3.61±0.41	3.45±0.60	-0.16	0.041	3.66±0.64	0.21	0.09	0.05	0.654	
DS (%)	9.52±15.20	20.18±12.87	10.66	<0.000	25.66±9.55	5.48	0.018	16.14	<0.000	
Distal peri-scaffold segment										
MinLD	1.81±0.55	1.95±0.46	0.14	0.334	2.02±0.47	0.07	0.091	0.21	0.052	
MeanLD	2.16±0.48	2.19±0.43	0.03	0.951	2.32±0.46	0.13	0.011	0.16	0.082	
Distal segment										
Length	20.83±5.71	20.88±5.64	0.05	0.802	20.63±6.38	-0.25	0.591	-0.20	0.648	
MinLD	1.31±0.48	1.52±0.39	0.21	0.030	1.63±0.43	0.11	0.027	0.32	0.003	
MeanLD	1.79±0.46	1.99±0.40	0.20	0.024	2.11±0.40	0.12	0.015	0.32	0.010	

All measurements shown in mm. DS: diameter stenosis; MaxLD: maximal lumen diameter; MeanLD: mean lumen diameter; MinLD: minimal lumen diameter; RVD: reference vessel diameter

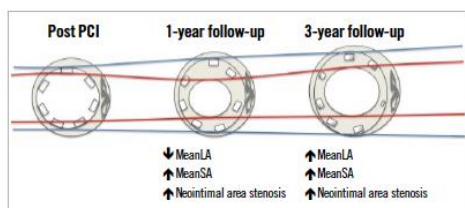


Figure 2. Evolution of the mean stent area and mean lumen area during follow-up. Red lines delimit mean lumen area. Blue lines delimit mean scaffold area. PCI: percutaneous coronary intervention

occupied 18.6% of the BVS total length (31/166 mm) with a mean incomplete scaffold apposition area of 4.8 mm². All three patients had no signs of malapposition at three years due to the complete disappearance of malapposed struts (Figure 3).

VASOMOTOR TONE ANALYSIS

A vasomotion test was performed in 27 patients (29 lesions). Both stented segments and distal non-treated segments responded to vasomotor stimuli (69.0%). Paradoxical vasoconstriction to ACh was the predominant response (45%). Vasodilatation to ACh occurred in 24% of cases. When nitroglycerine (NTG) was administered, vasodilatation occurred in almost half of the cases (Figure 4).

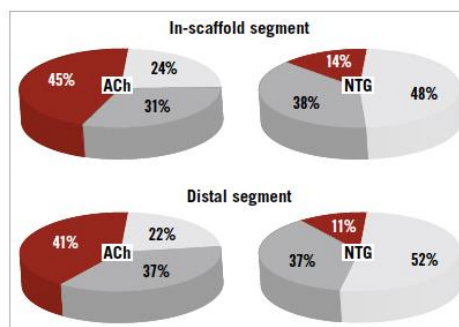


Figure 4. Vasomotion responses to acetylcholine and nitroglycerine in-scaffold and in distal segments. The percentage of the segments that responded to maximal doses of ACh or NTG with vasodilatation (light grey), with vasoconstriction (red) or without significant change (grey) in the lumen diameter. ACh: acetylcholine; NTG: nitroglycerine

Mean lumen diameters in-scaffold and in distal segments decreased slightly after maximal doses of ACh; however, after NTG administration, they increased significantly ($p < 0.05$) (Supplementary Figure 1).

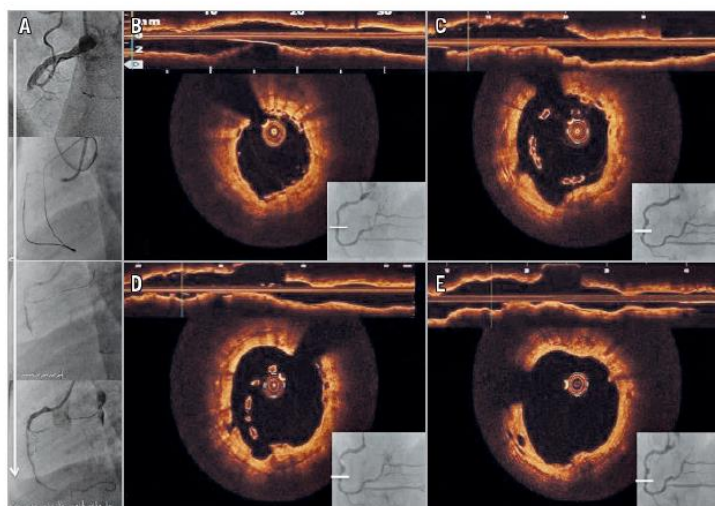


Figure 3. Representative case of LAISA after a CTO intervention. A) Mid right coronary artery CTO with successful retrograde dissection re-entry technique, with implantation of 3 BVS. B) Final result of both angiographic and OCT assessment. C) 12-month follow-up, positive vessel remodelling with severe LAISA. D) 24-month follow-up, persistent LAISA. E) 36-month follow-up, LAISA resolution after BVS resorption. White lines correspond to malapposed segment. BVS: bioresorbable vascular scaffold; CTO: chronic total occlusion; LAISA: late acquired incomplete scaffold apposition; OCT: optical coherence tomography

Discussion

To the best of our knowledge, the ABSORB-CTO study is the first reporting clinical outcomes, serial multimodality imaging (angiography, OCT) and coronary vasomotor assessment of patients with CTO lesions treated with BVS at three-year follow-up. The main findings of the present study are: (1) patients with CTO treated with BVS presented favourable outcomes with target lesion failure of 3% and an asymptomatic reocclusion rate of 8.5% at three-year follow-up; (2) lumen dimensions of the in-scaffold segment showed a significant reduction by QCA and OCT analysis from baseline to 12 months, but were maintained from 12 months to 36 months; (3) there was a significant increase of the scaffold diameters from 12 to 36 months, indicating a possible positive vessel remodelling; (4) LAISA, detected by OCT in 9% of the cases, resolved during long-term follow-up due to resorption of malapposed struts; and (5) although OCT imaging showed BVS remnant material at three years, 70% of the lesions responded to vasomotor stimuli.

Clinical outcomes of patients with CTO treated with BVS have been reported previously in a few studies^{3,4,12,13}. Unfortunately, long-term follow-up data (3 years) are only available with non-bioresorbable stents^{14,15} (Table 4). The three-year cumulative reocclusion rate of the present study is 11.4% (including one symptomatic very late scaffold thrombosis and three asymptomatic reocclusions).

Although interest in CTO revascularisation has increased exponentially, the “real” incidence of asymptomatic restenosis and reocclusion is still unknown at long-term follow-up in the absence of systematic angiographic or MSCT imaging follow-up.

Despite the limited data, it is difficult to conclude that the Absorb BVS is prone to asymptomatic reocclusion. Ojeda et al reported a reocclusion rate of 6.5% after CTO treated with BVS at six-month follow-up as defined by MSCT⁴. On the other hand, the reocclusion rate in a large CTO series (n=172 patients) treated with sirolimus-eluting stents was 16.8% at 12-month follow-up¹⁶, and another study including 117 CTO lesions treated with DES using only the antegrade approach showed a 9.9% reocclusion rate at 12- to 18-month follow-up¹⁷. Therefore, it seems that the reocclusion rate in CTO lesions treated with metallic stents is similar to that observed in the present study.

The mechanism of in-stent reocclusion/thrombosis is unclear, but fragmented internal elastic lamina and disruption of the media seen at the proximal fibrous cap at the entrance of the CTO, as well as prominent macrophage infiltration, can promote this phenomenon¹⁵. The angiographic and intravascular imaging of the patient presenting with very late scaffold thrombosis at 24 months is shown in **Supplementary Figure 2**. The intravascular imaging performed during the baseline procedure showed subintimal dissection in the proximal cap of the CTO, attributed to the subintimal position of the retrograde wire. At one-year follow-up, full strut coverage with macrophage-rich neointimal tissue and residual malapposition were detected by OCT. Inflammatory tissue and malapposition were probably associated with scaffold thrombosis, although the patient continued on dual antiplatelet therapy.

Although post-dilatation was performed in only 63% of the cases (only when needed), all the cases with reocclusion had benefited from post-dilatation with NC balloons. Two of these patients were treated with a 2.5 mm diameter scaffold (circumflex artery, without acute malapposition) and presented with asymptomatic reocclusions at six months, as assessed by CT scan. The patient with asymptomatic late reocclusion seen at 36 months had a right coronary artery CTO, treated with four BVS (from ostium to distal segment). Traumatic engagement of the guiding catheter with several strut fractures in the proximal segment during 12-month angiographic control could have played a role in this event.

The ABSORB II study² reported the angiographic results at three-year follow-up in non-CTO lesions treated with BVS, showing an LLL of 0.37 mm. Our study presented an LLL of 0.28 mm at one year but, due to the positive remodelling, LLL was 0.23 mm at three-year follow-up. Similar findings were observed in initial studies with BVS, but had not been previously reported in the setting of complex lesions such as CTOs¹⁸. Positive remodelling of coronary CTO arteries has been observed after successful recanalisation in distal coronary segments¹⁷. The present study also noticed a positive lumen remodelling of the distal segments at three years (mean lumen diameter enlargement >18%).

There are no previous data regarding OCT control during long-term follow-up in CTOs treated with BVS. The changes of mean

Table 4. Clinical long-term follow-up after CTO interventions.

Series	Gheorghe (this article) (N=35)	Ojeda ⁴ (N=46)	Wiebe ³ (N=23)	Mitomo ¹² (N=65)	Azzalini ⁶ (N=153)	Niccoli ²³ (N=196)	Borgia ¹⁵ (N=237)	Lee ¹⁴ (N=1,004)
Scaffold/metallic stent	Absorb	Absorb	Absorb	Absorb	Absorb	DES	DES	DES
Follow-up	3 years	13 months	108 days	453 days	703 days	3 years	4 years	4.6 years
Death	0	0	0	0	2 (1.8%)	5 (3.0%)	19 (8.0%)	59 (8.0%)
MI	1 (3.0%)	0	0	0	1 (0.7%)	2 (1.0%)	8 (3.4%)	11 (1.3%)
TLR	1 (3.0%)	2 (4.8%)	1 (4.3%)	0	6 (4.0%)	10 (5.0%)	13 (5.5%)	36 (4.4%)
TLF	1 (3.0%)	2 (4.8%)	1 (4.3%)	0	7 (4.6%)	17 (9.0%)	35 (14.8%)	100 (12.8%)

CTO: chronic total occlusion; DES: drug-eluting stent; MI: myocardial infarction; N: number; PCI: percutaneous coronary intervention; TLF: target lesion failure; TLR: target lesion revascularisation

lumen area (MeanLA) and mean scaffold area (MeanSA) in our study followed the same pattern as those described in the ABSORB cohort A: a reduction of MeanLA was observed at one year, with later enlargement at three years and progressive MeanSA increase both at one-year and at three-year follow-up.

LAISA is a frequent phenomenon after CTO treatment with metallic stents. It may be caused by an excessive vessel enlargement due to mechanical injury during aggressive plaque modification or subintimal wire tracking and it is associated with stent thrombosis. In our study, LAISA was observed in three cases at one-year follow-up. Dual antiplatelet therapy was continued in all patients and this issue was resolved once the scaffold resorption occurred, highlighting the potential advantage of BVS over metallic or non-resorbable stents (Figure 3).

Endothelial dysfunction has been associated with atherosclerotic disease progression and cardiovascular events both in patients without angiographic coronary stenosis and in patients treated with stent implantation^{19,20}.

CTO lesions are the worst scenarios of coronary atherosclerotic disease and endothelial dysfunction is present not only in the CTO segment, but also in the distal segment. Galassi et al²¹ showed that the distal vessel continues to have a certain degree of endothelial dysfunction after CTO revascularisation.

The hypothesis of vasomotility restoration after BVS implantation has been tested with several drug stimuli and in different clinical settings or stages of BVS resorption. For example, in “non-complex lesions”, the ABSORB II study showed no significant diameter increase of BVS after NTG administration at 36 months compared with everolimus-eluting metallic stents². However, several studies have shown certain vasomotion response to ACh in different clinical settings²². In accordance with these studies, and by the time of almost complete BVS resorption, our study showed that endothelium-dependent vasomotility recovered in almost 70% of cases, although with vasoconstriction as the predominant response.

These findings suggest that, despite motility restoration, endothelial dysfunction usually remains both in the in-scaffold segment and in the distal vessel. A representative case is presented in Supplementary Figure 3.

Due to the small sample size, our study could not establish a relationship between subintimal dissection, vessel calcification and endothelial dysfunction. Nevertheless, antegrade wire escalation (AWE) was performed in 85% of the cases, where subintimal stenting was unusual.

Although the radial strength of the device is no longer present at three years, it is plausible that a certain degree of inflammation to remnant material may be prone to a larger degree of endothelial dysfunction than in later bioresorption phases with no visible struts, as assessed by OCT.

Limitations

The present study has several limitations. First, the device used in the study (Absorb; Abbott Vascular) is no longer available for

commercial use and the number of patients included is small. Therefore, all results presented in this study should be considered as exploratory and hypothesis-generating. Second, there were several cases with a large number of indiscernible struts due to their advanced bioresorption state as assessed by OCT. This makes it difficult to assess the scaffold area in those cross-sections. Finally, vasomotion assessment can be altered by the presence of struts, as assessed by OCT, at three years.

Conclusions

Our study suggests that BVS implantation in CTO lesions may have favourable clinical outcomes at long-term follow-up. The LAISA frequently observed in CTO lesions can be resolved with this novel technology when the scaffold disappears completely. Moreover, despite restoration of vessel motility in successfully treated CTO at three years, endothelial dysfunction persists in the context of remnant intravascular material. Larger studies with longer follow-up are needed to confirm the potential advantages of BVS over DES, such as malapposition resolution or endothelial function restoration in these complex lesions.

Impact on daily practice

The present study showed favourable clinical and imaging outcomes at long-term follow-up after CTO interventions treated with BVS. In addition, this study suggests potential advantages of using bioresorbable stents, such as LAISA resolution or vasomotion restoration. The safety and efficacy of BVS implantation in CTO lesions at long-term follow-up should be confirmed in further investigations.

Funding

L. Gheorghie has received a grant from the Catalan Society of Cardiology.

Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, de Bruyne B, Thuesen L, McClean D, van Geuns RJ, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Hebert KM, Sudhir K, Garcia-Garcia HM, Ormiston JA. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:1578-88.
2. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, Van Boven AJ, Dominici 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. *Lancet*. 2016;388:2479-91.
3. Wiebe J, Liebetrau C, Dörr O, Most A, Weipert K, Rixe J, Bauer T, Möllmann H, Elsässer A, Hamm CW, Nef HM. Feasibility of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with chronic total occlusion. *Int J Cardiol*. 2015;179:90-4.
 4. Ojeda S, Pan M, Romero M, Suárez de Lezo J, Mazuelos F, Segura J, Espejo S, Morenate C, Blanco M, Martín P, Medina A, Suárez de Lezo J. Outcomes and computed tomography scan follow-up of bioresorbable vascular scaffold for the percutaneous treatment of chronic total coronary artery occlusion. *Am J Cardiol*. 2015;115:1487-93.
 5. Vaquerizo B, Barros A, Pujadas S, Bajo E, Jiménez M, Gomez-Lara J, Jacobi F, Salvatella N, Pons G, Cinca J, Serra A. One-Year Results of Bioresorbable Vascular Scaffolds for Coronary Chronic Total Occlusions. *Am J Cardiol*. 2016;117:906-17.
 6. Azzalini L, Giustino G, Ojeda S, Serra A, La Manna A, Ly HQ, Bellini B, Benincasa S, Chavarria J, Gheorghie LL, Longo G, Miccichè E, D'Agosta G, Picard F, Pan M, Tamburino C, Latib A, Carlino M, Chieffo A, Colombo A. Procedural and Long-Term Outcomes of Bioresorbable Scaffolds Versus Drug-Eluting Stents in Chronic Total Occlusions: The BONITO Registry (Bioresorbable Scaffolds Versus Drug-Eluting Stents in Chronic Total Occlusions). *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Oct;9(10).
 7. Vaquerizo B, Barros A, Pujadas S, Bajo E, Estrada D, Miranda-Guardiola F, Rigla J, Jimenez M, Cinca J, Serra A. Bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of chronic total occlusions: CTO-ABSORB pilot study. *EuroIntervention*. 2015;11:555-63.
 8. Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Büttner J, Dudek D, Chevalier B, Lefèvre T, Schofer J, Koolen JJ, Sievert H, Reimers B, Fajadet J, Colombo A, Gershlick AH, Serruys PW, Reifart N. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*. 2007;3:30-43.
 9. Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Campos CM, Muramatsu T, Nakatani S, Zhang YJ, Onuma Y, Stone GW. Assessing bioresorbable coronary devices: methods and parameters. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1130-48.
 10. Mitsutake Y, Ueno T, Ikeno F, Yokoyama S, Sasaki K, Nakayoshi T, Itaya N, Chibana H, Sasaki M, Fukumoto Y. Serial changes of coronary endothelial function and arterial healing after paclitaxel-eluting stent implantation. *Cardiovasc Interv Ther*. 2016; 31:21-8.
 11. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115: 2344-51.
 12. Mitomo S, Naganuma T, Fujino Y, Kawamoto H, Basavarajiah S, Pitt M, Yin WH, Tresukosol D, Colombo A, Nakamura S. Bioresorbable Vascular Scaffolds for the Treatment of Chronic Total Occlusions: An International Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Jan;10(1).
 13. Gerbay A, Isaaq K. Bioresorbable vascular scaffold in chronic total occlusions. *EuroIntervention*. 2017;13:885-6.
 14. Lee PH, Lee SW, Park HS, Kang SH, Bae BJ, Chang M, Roh JH, Yoon SH, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Successful Recanalization of Native Coronary Chronic Total Occlusion Is Not Associated With Improved Long-Term Survival. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:530-8.
 15. Borgia F, Viceconte N, Ali O, Stuart-Buttle C, Saraswathamma A, Parisi R, Mirabella F, Dimopoulos K, Di Mario C. Improved cardiac survival, freedom from MACE and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *Int J Cardiol*. 2012;161:31-8.
 16. Galassi AR, Tomasello SD, Costanzo L, Campisano MB, Barrano G, Tamburino C. Long-term clinical and angiographic results of Sirolimus-Eluting Stent in Complex Coronary Chronic Total Occlusion Revascularization: the SECTOR registry. *J Interv Cardiol*. 2011;24:426-36.
 17. Gomez-Lara J, Teruel L, Homs S, Ferreiro JL, Romaguera R, Roura G, Sanchez-Elvira G, Jara F, Brugaletta S, Gómez-Hospital JA, Cequier A. Lumen enlargement of the coronary segments located distal to chronic total occlusions successfully treated with drug-eluting stents at follow-up. *EuroIntervention*. 2014;9: 1181-8.
 18. Simsek C, Karanasos A, Magro M, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Regar ES, 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.
 19. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtum U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:655-62.
 20. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP, Sianos G, Ligthart JMR, van Essen D, de Feyter PJ, Serruys PW. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27:166-70.
 21. Galassi AR, Tomasello SD, Crea F, Costanzo L, Campisano MB, Marzà F, Tamburino C. Transient impairment of vasomotion function after successful chronic total occlusion recanalization. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:711-8.
 22. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Ortega-Paz L, Vandeloo B, Moscarella E, Salas M, Romaguera R, Roura G, Ferreiro JL, Teruel L, Gracida M, Windecker S, Serruys PW, Gomez-Hospital JA, Sabaté M, Cequier 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;11:1559-71.

23. Niccoli G, De Felice F, Belloni F, Fiorilli R, Cosentino N, Fracassi F, Cataneo L, Burzotta F, Trati C, Porto I, Leone AM, Musto C, Violini R, Crea F. Late (3 years) follow-up of successful versus unsuccessful revascularization in chronic total coronary occlusions treated by drug eluting stent. *Am J Cardiol.* 2012;110: 948-53.

Supplementary data

Supplementary Appendix 1. Vasomotion tone analysis.

Supplementary Figure 1. Changes in mean lumen diameter in-scaffold and in distal segment after acetylcholine and nitroglycerine administration.

Supplementary Figure 2. Very late scaffold thrombosis.

Supplementary Figure 3. Representative case of vasomotion response to acetylcholine and nitroglycerine.

Supplementary Table 1. Serial quantitative optical coherence tomography (OCT) data after the procedure and at 1- and 3-year follow-up.

Supplementary Table 2. Serial qualitative optical coherence tomography data.

The supplementary data are published online at:
http://www.pcronline.com/eurointervention/152nd_issue/19



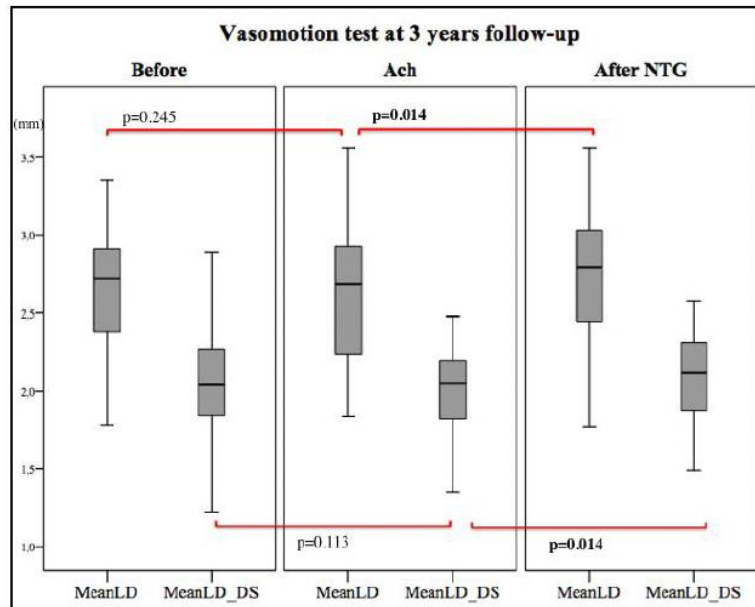
Supplementary data

Supplementary Appendix 1. Vasomotion tone analysis

All vasomotor drugs were stopped at least 24 hours before the 3-year coronary angiography. As per protocol, a selective intracoronary microcatheter was placed at least 5 mm proximal to the proximal scaffold edge and the guidewire was withdrawn to avoid wire-induced coronary spasm. A saline infusion at 2 ml/min was given through the microcatheter and was recorded by cine-angiography. This image was used as the reference baseline 3-year data. Thereafter, endothelium-dependent coronary vasomotion was studied by infusion of incremental doses of acetylcholine (ACh, 10^{-8} , 10^{-7} , and 10^{-6} mol/l) for 2 minutes at each concentration with a washout period of at least 2 minutes between doses. Cine-angiography was properly recorded after each infusion period. Finally, endothelium-independent coronary vasomotion was evaluated with a bolus of 200 micrograms of nitroglycerine. OCT imaging was performed at the end of the procedure.

Supplementary Figure 1. Changes in mean lumen diameter in-scaffold and in distal segment after acetylcholine and nitroglycerine administration.

Vasomotion test at 3 years after scaffold implantation showed no changes in the mean lumen diameter in-scaffold and in the distal segment after acetylcholine, and significant changes (vasodilatation) after nitroglycerine administration.

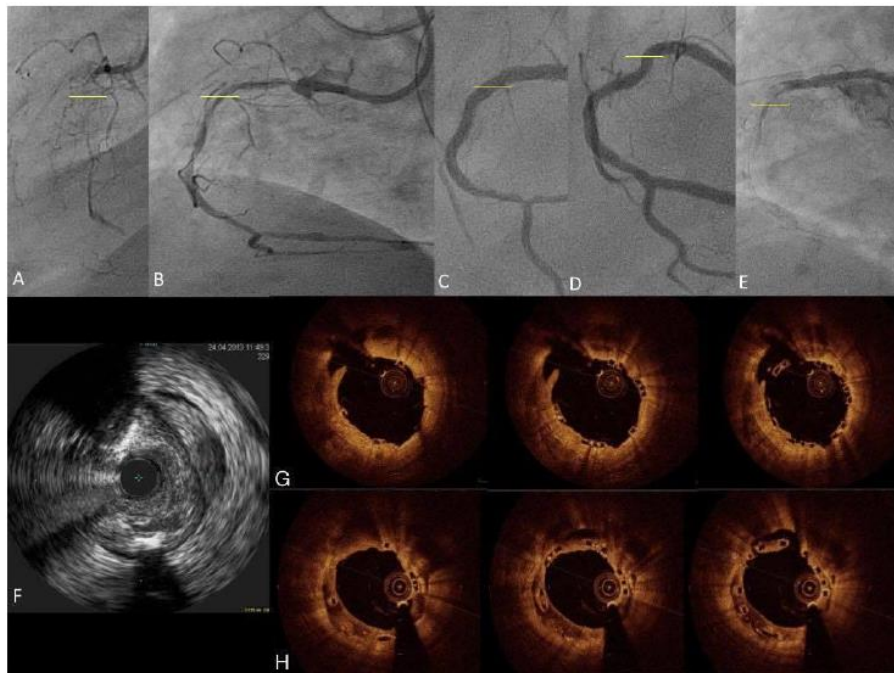


Ach: acetylcholine; MeanLD: mean lumen diameter in scaffold; MeanLD_DS: mean lumen diameter in distal segment; NTG: nitroglycerine

Supplementary Figure 2. Very late scaffold thrombosis.

A) Proximal right coronary artery CTO. B) After wiring (retrograde wiring escalation approach). C) Final result after implantation of 2 BVS. D) 1-year FU. E) Very late scaffold thrombosis. F) IVUS imaging during the index procedure showing subintimal haematoma. G) OCT post BVS implantation. H) OCT at 1-year FU.

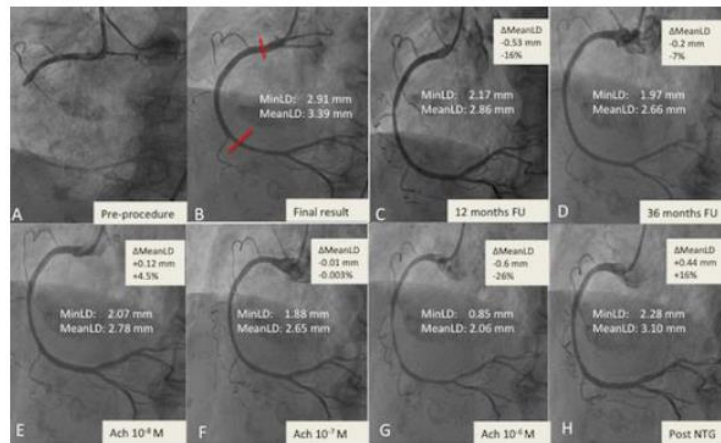
IVUS and OCT imaging correspond to the proximal segment (yellow line).



BVS: bioresorbable vascular scaffold; CTO: chronic total occlusion; FU: follow-up;
IVUS: intravascular ultrasound; OCT: optical coherence tomography

Supplementary Figure 3. Representative case of vasomotion response to acetylcholine and nitroglycerine.

A) Mid right coronary artery CTO. B) Final result after implantation of 2 BVS (between red lines). C) & D) Changes in lumen diameters during the follow-up. E) - G) Changes in lumen diameters after increasing doses of acetylcholine. H) Change in lumen diameters after nitroglycerine administration.



Ach: acetylcholine; FU: follow-up; MeanLD: mean lumen diameter; MinLD: minimal lumen diameter; NTG: nitroglycerine

Supplementary Table 1. Serial quantitative optical coherence tomography (OCT) data after the procedure and at 1- and 3-year follow-up.

OCT analysis (n=28 lesions)									
In-scaffold segment									
	Baseline	1-year FU	Δ 1Y-BL	p-value	3-year FU	Δ 3Y-1Y	p-value	Δ 3Y-BL	p-value
Length (mm)	47.95±19.5	48.58±20.5	0.63	0.072	48.26±20.9	-0.32	0.808	0.31	0.582
MeanLA (mm ²)	7.67±1.28	6.79±1.64	-0.88	0.001	7.02±1.88	0.23	0.251	-0.65	0.035
MinLA (mm ²)	5.33±1.34	4.00±1.43	-1.33	<0.001	3.99±1.40	0.01	0.946	-1.34	<0.001
MaxLA (mm ²)	10.79±2.61	11.06±3.85	0.46	0.493	11.75±4.71	0.69	0.147	0.96	0.218
MeanSA (mm ²)	6.60±1.23	7.39±1.39	0.79	<0.001	7.85±1.83	0.46	0.058	0.98	0.001
MinSA (mm ²)	4.53±1.23	4.74±1.35	0.21	0.315	5.08±1.35	0.34	0.048	0.55	0.016
MaxSA (mm ²)	8.73±1.57	11.22±2.98	2.49	<0.001	11.81±4.42	0.59	0.169	3.08	<0.001
Mean ISA area (mm ²)	0.81±2.07	1.08±1.93	0.27	0.446	0	NA	NA	NA	NA
Mean neointimal area (mm ²)	NA	0.80±0.37	NA	NA	1.12±0.51	0.32	0.014	NA	NA
Mean neointimal area stenosis (%)	NA	11.45±6.16	NA	NA	17.10±5.30	5.65	<0.001	NA	NA

1Y: 1 year; 3Y: 3 years; BL: baseline; FU: follow-up; ISA: incomplete scaffold apposition; MaxLA: maximal lumen area; MaxSA: maximal scaffold area; MeanLA: mean lumen area; MeanSA: mean scaffold area; MinLA: minimal lumen area; MinSA: minimal scaffold area

Supplementary Table 2. Serial qualitative optical coherence tomography data.

Lesions, N=28	1-year FU	3-year FU
Strut coverage		
Lesions with uncovered struts	27 (100%)	12 (42.8%)
Lesions with >5% uncovered struts	10 (35.7%)	0 (0%)
Lesions with >10% uncovered struts	5 (17.85%)	0 (0%)
Strut non-apposition		
Lesions with non-apposed struts	7 (25%)	0 (0%)
Lesions with >5% non-apposed struts	3 (10.7%)	0 (0%)
Lesions with >10% non-apposed struts	0 (0%)	0 (0%)
Lesions with late acquired non-apposition	3 (10.7%)	0 (0%)
Neointimal pattern		
Homogeneous	25 (89.2%)	26 (92.8%)
Heterogeneous	3 (10.7%)	2 (7.1%)
Layered	0 (0%)	0 (0%)
Neoatherosclerosis	0 (0%)	0 (0%)

FU: follow-up; N: number; OCT: optical coherence tomography