

Artículo original

Función endotelial y microvascular distal a *stents* farmacoactivos sin polímero y captadores de células endoteliales. Estudio aleatorizado FUNCOMBO



Josep Gómez-Lara^{a,b,*}, Loreto Oyarzabal^{a,b}, Salvatore Brugaletta^{c,d}, Neus Salvatella^{e,f}, Rafael Romaguera^{a,b}, Gerard Roura^{a,b}, Lara Fuentes^{a,b}, Pedro Pérez Fuentes^{c,d}, Luis Ortega-Paz^{c,d}, José L. Ferreiro^{a,b}, Luis Teruel^{a,b}, Montserrat Gracida^{a,b}, Beatriz Vaquerizo^{e,f}, Manel Sabaté^{c,d}, Josep Comín-Colet^{a,b} y Joan-Antoni Gómez-Hospital^{a,b}

^a Departament de Cardiologia Intervencionista, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Departament de Cardiologia Intervencionista, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, España

^d Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^e Departament de Cardiologia Intervencionista, Hospital del Mar, Barcelona, España

^f Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2020

Aceptado el 11 de enero de 2021

On-line el 15 de abril de 2021

Palabras clave:

Stents farmacoactivos

Disfunción endotelial

Tomografía de coherencia óptica

Infarto agudo de miocardio con elevación

del segmento ST

RESUMEN

Introducción y objetivos: Aún no se conoce la función endotelial de los nuevos *stents* farmacoactivos diseñados para promover el recubrimiento y la reendotelización. El objetivo principal es comparar la función endotelial de la arteria responsable del infarto (ARI) tratada con *stents* bioactivos liberadores de sirolimus captadores de células progenitoras endoteliales circulantes (SES; COMBO) frente a la tratada con *stents* sin polímero liberadores de biolimus (BES; Biofreedom), así como comparar la función microvascular de la ARI y el grado de cicatrización de ambos dispositivos a los 6 meses.

Métodos: Se aleatorizó a 60 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) a tratamiento con SES o BES. Tras 6 meses, todos los pacientes se sometieron a pruebas vasomotora mediante acetilcolina y nitroglicerina y de función microvascular mediante técnicas de termodilución y exploración con tomografía de coherencia óptica (OCT). Una respuesta vasoconstrictora a la acetilcolina $\geq 4\%$ se definió como disfunción endotelial.

Resultados: Ambos grupos presentaron similares porcentajes de disfunción endotelial (el 64,0 frente al 62,5%; $p = 0,913$) y función microvascular. La reserva coronaria de flujo fue de $3,23 \pm 1,77$ frente a $3,23 \pm 1,62$ ($p = 0,992$) y el índice de resistencia microvascular, $24,8 \pm 16,8$ frente a $21,3 \pm 12,0$ ($p = 0,440$). Los hallazgos de la OCT fueron parecidos e indicaban una cicatrización avanzada: proporciones de *struts* sin recubrir (el 2,3 frente al 3,2%; $p = 0,466$), con mala aposición (el 0,1 frente al 0,3%; $p = 0,519$) y de evaginaciones coronarias mayores (el 7,1 frente al 5,6%; $p = 0,708$).

Conclusiones: Tras 6 meses, los nuevos *stents* farmacoactivos presentaron con frecuencia parecidas disfunciones endoteliales de la ARI. La disfunción endotelial se observó a pesar de la adecuada función microvascular y la cicatrización avanzada.

Registrado en ClinicalTrials.gov: NCT04202172

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Coronary endothelial and microvascular function distal to polymer-free and endothelial cell-capturing drug-eluting stents. The randomized FUNCOMBO trial

ABSTRACT

Introduction and objectives: The vasomotor function of new-generation drug-eluting stents designed to enhance stent healing and reendothelialization is unknown. This study aimed to compare the endothelial function of the infarct-related artery (IRA) treated with bioactive circulating endothelial progenitor cell-capturing sirolimus-eluting stents (COMBO) vs polymer-free biolimus-eluting stents (BioFreedom) in ST-segment elevation myocardial infarction patients at 6 months. Secondary objectives were to compare the microcirculatory function of the IRA and stent healing at 6 months.

Keywords:

Drug-eluting stents

Endothelial dysfunction

Optical coherence tomography

ST-segment elevation myocardial infarction

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.005>

* Autor para correspondencia: Department of Interventional Cardiology, Hospital Universitari de Bellvitge, Carrer de la Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: gomezjosep@hotmail.com (J. Gómez-Lara).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.01.012>

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Methods: Sixty patients were randomized to bioactive sirolimus-eluting stent vs polymer-free biolimus-eluting stents implantation. At 6 months, patients underwent coronary angiography with vasomotor, microcirculatory and optical coherence tomography examinations. Endothelial dysfunction of the distal coronary segment was defined as $\geq 4\%$ vasoconstriction to intracoronary acetylcholine infusion.

Results: Endothelial dysfunction was similarly observed between groups (64.0% vs 62.5%, respectively; $P = .913$). Mean lumen diameter decreased by $16.0 \pm 20.2\%$ vs $16.1 \pm 21.6\%$ during acetylcholine infusion ($P = .983$). Microcirculatory function was similar in the 2 groups: coronary flow reserve was 3.23 ± 1.77 vs 3.23 ± 1.62 ($P = .992$) and the index of microcirculatory resistance was 24.8 ± 16.8 vs 21.3 ± 12.0 ($P = .440$). Optical coherence tomography findings were similar: uncovered struts (2.3% vs 3.2%; $P = .466$), malapposed struts (0.1% vs 0.3%; $P = .519$) and major evaginations (7.1% vs 5.6%; $P = .708$) were observed in few cases.

Conclusions: Endothelial dysfunction of the IRA was frequent and was similarly observed with new-generation drug-eluting stents designed to enhance stent reendothelialization at 6 months. Endothelial dysfunction was observed despite almost preserved microcirculatory function and complete stent coverage. Larger and clinically powered studies are needed to assess the role of residual endothelial dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients.

Registered in ClinicalTrials.gov: NCT04202172

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ARI: arteria responsable del infarto
 BES: *stent* liberador de biolimus
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 SES: *stent* liberador de sirolimus
 SFA: *stent* farmacológico
 SM: *stent* metálico

INTRODUCCIÓN

La intervención coronaria percutánea primaria es la estrategia de reperfusión preferida para los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). La función endotelial de la arteria responsable del infarto (ARI) a menudo presenta un deterioro en el segmento distal contiguo¹. La disfunción endotelial después del implante de un *stent* farmacológico (SFA) se ha asociado con angina persistente y resultados clínicos adversos².

Los SFA de nueva generación tienen como objetivo potenciar la cicatrización y la reendotelización del *stent*. Los *stents* bioactivos liberadores de sirolimus (SES) (COMBO, OrbusNeich, Países Bajos) combinan un polímero bioabsorbible recubierto de sirolimus abluminal y una capa de anticuerpo CD34+ adluminal, diseñada para captar las células progenitoras endoteliales circulantes. En un modelo porcino preclínico, el SES bioactivo mostró un grado de reendotelización de los *struts* superior al del SFA de polímero duradero a los 14 días³. El *stent* liberador de biolimus A9 (BES) no polimérico (BioFreedom, Biosensors, Suiza) se ha diseñado para liberar el fármaco antiproliferativo unos pocos días después del implante del *stent*⁴. Por esta razón, se considera que el BES tiene una reendotelización similar a la de los *stents* metálicos (SM). Sin embargo, no se conoce todavía la función vasomotora epicárdica y microvascular de la ARI tratada con SFA de nueva generación diseñados para potenciar la reendotelización del *stent*.

El objetivo principal del presente estudio es describir y comparar a los 6 meses la función endotelial del segmento distal de la ARI tratada con un SES bioactivo (COMBO) o un BES no polimérico (BioFreedom). Los objetivos secundarios, describir y comparar a los 6 meses la función microvascular y la cicatrización del *stent* con los 2 dispositivos.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Este estudio es un ensayo descriptivo iniciado por los investigadores, pivotal, de prueba de concepto, multicéntrico y aleatorizado, promovido por la Sociedad Española de Cardiología y financiado por Orbus Neich (Países Bajos). El financiador y el promotor del estudio no intervinieron en modo alguno en el diseño del estudio, la gestión y el análisis de los datos o la elaboración del informe final.

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio se detallan en «Métodos» del material adicional. En resumen, se aleatorizó a todos los pacientes con IAMCEST documentado y las características clínicas y anatómicas apropiadas para la inclusión en el estudio, en relación 1:1, al tratamiento con un SES bioactivo (COMBO) o un BES no polimérico (BioFreedom). Se incluyó a los pacientes en la aleatorización si presentaban un flujo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* ≥ 2 tras el paso de la guía, la predilatación o la tromboaspiración según el criterio del operador. Los tratamientos antiagregante plaquetario y antitrombótico se dejaron al criterio del operador, según los métodos ordinarios aplicados en cada centro participante. A los 6 meses se solicitó una nueva coronariografía para todos los pacientes incluidos en el estudio, según lo establecido en el protocolo. El estudio se llevó a cabo según lo establecido por la Declaración de Helsinki, y el protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de cada centro participante. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Intervención coronaria invasiva a los 6 meses

Se solicitó a los pacientes que suspendieran toda la medicación vasomotora como mínimo 24 h antes de la coronariografía. En el caso de abordaje radial, no se permitió la administración de fármacos vasomotores antes de la prueba vasomotora.

El protocolo de la intervención invasiva a los 6 meses constaba de 3 partes. En primer lugar, se llevaba a cabo una prueba vasomotora epicárdica de la ARI para evaluar las respuestas dependiente e independiente del endotelio en el segmento coronario distal. La función dependiente del endotelio se examinó mediante la infusión intracoronaria de acetilcolina en dosis incrementales de 10^{-6} y 10^{-4} M según lo indicado en publicaciones previas⁵. La infusión de acetilcolina se realizó a través de un microcatéter (Teleport, OrbusNeich, Países Bajos) a una distancia ≥ 5 mm proximal al borde proximal del *stent*. La función independiente del endotelio se investigó mediante una inyección

intracoronaria en bolo de 200 µg de nitroglicerina a través de un catéter guía. Puede consultarse una explicación detallada de la prueba vasomotora en «Métodos» del material adicional.

En segundo lugar, la evaluación de la función microvascular se llevaba a cabo con una guía intracoronaria específica para ello, dotada de sensores de presión y temperatura (PressureWire X Guidewire, Abbott, Estados Unidos). Según lo indicado en publicaciones previas⁵, se evaluaron el índice de resistencia microvascular, la reserva de flujo coronario y la reserva fraccional de flujo con una infusión intravenosa de adenosina (140 µg/kg/min).

Por último, se obtenían imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) con un catéter específico para ello (Dragonfly OPTIS, Abbott, Estados Unidos) utilizando procedimientos estándares.

Análisis angiográfico

El análisis angiográfico se llevó a cabo en un laboratorio central (BARCICORE-Lab, Barcelona, España) con un programa informático específico para el análisis de angiografía coronaria cuantitativa (CASS 5.9; Pie Medical BV, Países Bajos). Se ocultó a los evaluadores la asignación a los grupos de estudio.

Las respuestas vasomotoras del segmento coronario distal a los estímulos dependientes e independientes del endotelio se evaluaron teniendo en cuenta la variabilidad de las mediciones repetidas del diámetro medio de la luz en el laboratorio central. La diferencia de 2 desviaciones estándares entre las mediciones de angiografía cuantitativa de los segmentos coronarios emparejados es del 3,9%^{5,6}. Por consiguiente, la respuesta vasoconstrictiva a la infusión de dosis bajas o altas de acetilcolina (que indica disfunción endotelial) se definió por una vasoconstricción observada a los 6 meses \geq 4% del diámetro luminal medio basal. El segmento coronario distal se definió como el comprendido entre el borde del *stent* y una distancia de hasta 20–40 mm basándose en puntos de referencia naturales. En la figura 1 se muestra la evaluación de los cambios vasomotores.

Análisis de tomografía de coherencia óptica

El análisis de OCT se llevó a cabo en un laboratorio central (BARCICORE-Lab, Barcelona, España) con un programa informático específico para dicho análisis (LightLab Imaging, Estados Unidos). Se pidió a 2 evaluadores, que no conocían el grupo de tratamiento asignado, que analizaran los siguientes resultados cualitativos de la OCT durante la totalidad del *pullback* (retirada) (a intervalos de 0,2 mm) según lo indicado por un estudio previo⁷: patrón de neointima en el corte transversal con mayor área de neointima; observación de cortes con un cociente de *struts* sin recubrir respecto al total de *struts* del *stent* \geq 30%; presencia de evaginaciones coronarias mayores y placas neoateroescleróticas. En la figura 2 se muestran los principales resultados de la OCT cualitativa observados en el estudio. Los datos de la OCT cuantitativa se analizaron cada 1 mm según los métodos estándares del laboratorio central⁷. En el apartado «Métodos» del material adicional se presenta una descripción detallada del análisis de OCT cuantitativa.

Análisis estadístico

Este es un estudio inicial para generación de hipótesis; en consecuencia, no se realizó un cálculo del tamaño muestral, ya que no había datos previos relativos a la función endotelial de los SFA de nueva generación. Las variables discretas se presentan como recuento y porcentaje y las continuas, en forma de media \pm desviación estándar. Las comparaciones de variables discretas se llevaron a cabo con la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las comparaciones de grupos en cuanto a las variables continuas se evaluaron con la prueba de la t de Student o las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, según procediera. Las comparaciones del mismo parámetro en puntos temporales diferentes (como las de los cambios del diámetro luminal medio durante la prueba vasomotora) se realizaron con modelos lineales generalizados para medidas repetidas. Para el análisis a nivel de los *struts* en la OCT, se tuvo en cuenta el carácter agrupado de los datos de OCT y se utilizaron ecuaciones de estimación generalizada. Todos los *struts* se clasificaron en los siguientes tipos: con aposición y

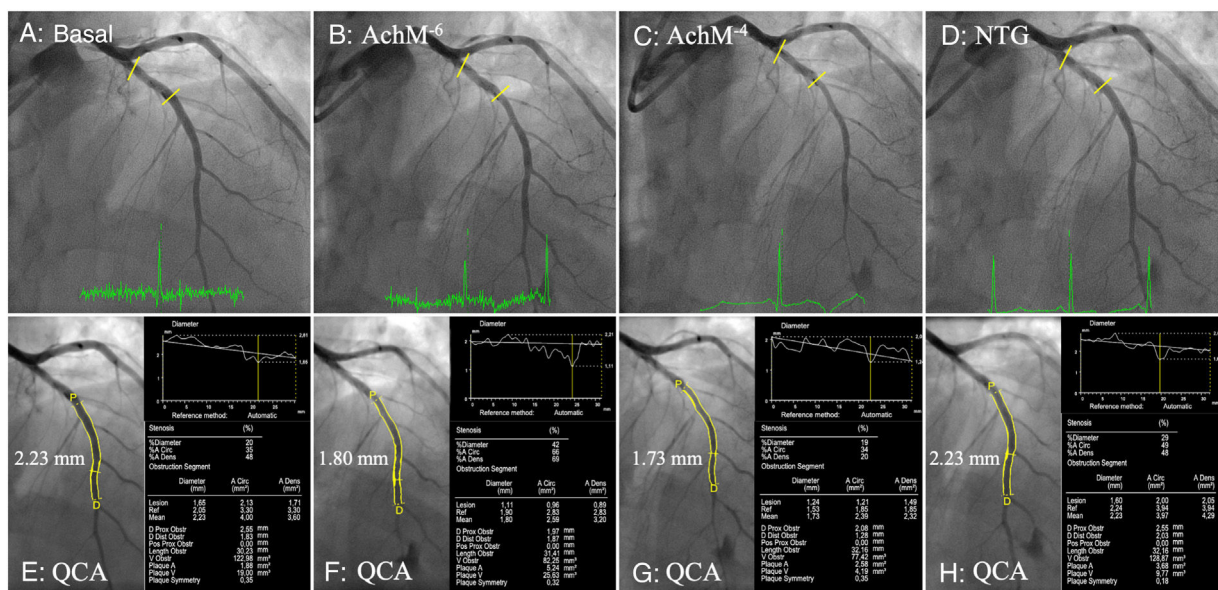


Figura 1. Análisis por coronariografía cuantitativa del segmento distal. A-D: imágenes angiográficas de la prueba vasomotora a los 6 meses, basal, con distintas dosis de acetilcolina y con nitroglicerina. Los bordes del *stent* se indican con líneas amarillas. E-H: coronariografía cuantitativa de los segmentos distales emparejados entre diferentes fármacos vasomotores; en cada imagen se muestra el respectivo diámetro luminal medio de los segmentos emparejados. Ach: acetilcolina; NTG: nitroglicerina; QCA: coronariografía cuantitativa. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

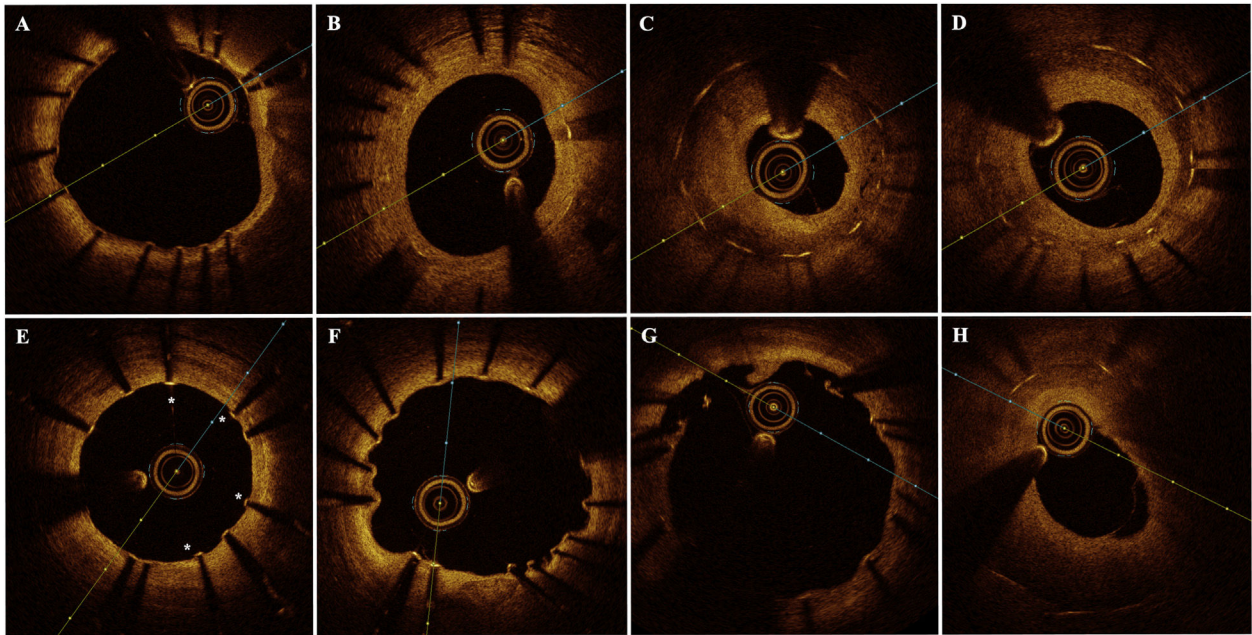


Figura 2. Principales resultados cualitativos de la tomografía de coherencia óptica. A: ausencia de neointima. B: neointima homogénea. C: neointima heterogénea. D: neointima en capas. E: RUTS (cociente de *struts* sin recubrir respecto al total de *struts* del *stent*) $\geq 30\%$; los *struts* sin recubrir se indican con *. F: evaginación coronaria mayor. G: aposición incompleta del *stent*. H: placa neoateroesclerótica fibrolipídica.

recubierto, con aposición y sin recubrir, mala aposición y recubierto, y mala aposición y sin recubrir. Cada tipo de *strut* se introdujo en el modelo como una variable dependiente, utilizando el modelo logístico binario. Cada modelo se elaboró introduciendo el tipo de *stent* como covariable y la identificación del paciente como variable del sujeto. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral $< 0,05$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SPSS, versión 20.0 (SPSS Inc, Estados Unidos).

RESULTADOS

Población

Se incluyó a un total de 60 pacientes (31 con el SES bioactivo COMBO y 29 con el BES no polimérico BioFreedom) en 3 centros entre noviembre de 2018 y septiembre de 2019. No se documentaron eventos clínicos ni seguimientos angiográficos no programados en un plazo de 6 meses. Ocho pacientes rechazaron el seguimiento con coronariografía y se excluyó a 1 a causa de un tratamiento con quimioterapia en curso. Así pues, a los 6 meses se realizó el examen invasivo a 51 pacientes (25 con un SES bioactivo y 26 con un BES no polimérico) según lo establecido en el protocolo.

Un paciente mostró progresión de la enfermedad coronaria (estenosis del tronco coronario izquierdo) y se lo excluyó de los posteriores exámenes invasivos. Otro paciente sufrió fibrilación auricular paroxística sintomática durante la infusión de acetilcolina, por lo cual no se estudiaron la prueba de la función microvascular y la imagen de OCT. En la figura 3 se muestra el diagrama de flujo del estudio.

Características clínicas y angiográficas basales

Las características clínicas basales y las características de la intervención se muestran en la tabla 1. Las características clínicas principales fueron similares en los 2 grupos. La mayoría de los

pacientes presentaban oclusión completa de la ARI (el 54,8% de los tratados con SES bioactivo frente al 48,3% de los tratados con BES no polimérico; $p = 0,692$). La ARI más frecuente fue la descendente anterior izquierda (el 48,4 frente al 44,8%; $p = 0,989$).

Resultados de la coronariografía cuantitativa

El análisis angiográfico del segmento del *stent* se muestra en la tabla 2. Los resultados tras la intervención fueron similares en los 2 grupos. A los 6 meses, la pérdida de luz fue similar en ambos grupos ($0,33 \pm 0,31$ frente a $0,36 \pm 0,61$ mm; $p = 0,814$). Se observó una reestenosis binaria en el 8,0 frente al 7,7% ($p = 0,967$).

Pasaron la prueba vasomotora 49 pacientes (25 con SES bioactivo y 24 con BES no polimérico). Las respuestas vasomotoras dependientes e independientes del endotelio a los 6 meses se muestran en la tabla 3. Tanto el SES bioactivo como el BES no polimérico mostraron vasoconstricción a la infusión de acetilcolina en dosis bajas (el $-8,3\% \pm 20,1\%$ frente al $-7,6\% \pm 14,2\%$; $p = 0,890$) y altas (el $-16,0\% \pm 20,2\%$ frente al $-16,1\% \pm 21,6\%$; $p = 0,983$). La disfunción endotelial fue frecuente y se observó de manera similar en los 2 grupos (el 64,0 frente al 62,5%; $p = 0,913$). Los cambios del diámetro luminal medio del segmento coronario distal a los 6 meses se presentan en la figura 4.

Resultados en función microvascular

En la tabla 4 se muestra la función microvascular a los 6 meses. El SES bioactivo y el BES no polimérico presentaron similares características funcionales en reposo. Los parámetros de microcirculación hiperémicos también fueron similares en los dos grupos y estuvieron dentro de los límites normales de referencia. Las medias de reserva de flujo coronario fueron $3,23 \pm 1,77$ y $3,23 \pm 1,62$ ($p = 0,992$) y el índice de resistencia microvascular, $24,75 \pm 16,84$ y $21,30 \pm 11,98$ respectivamente ($p = 0,440$).

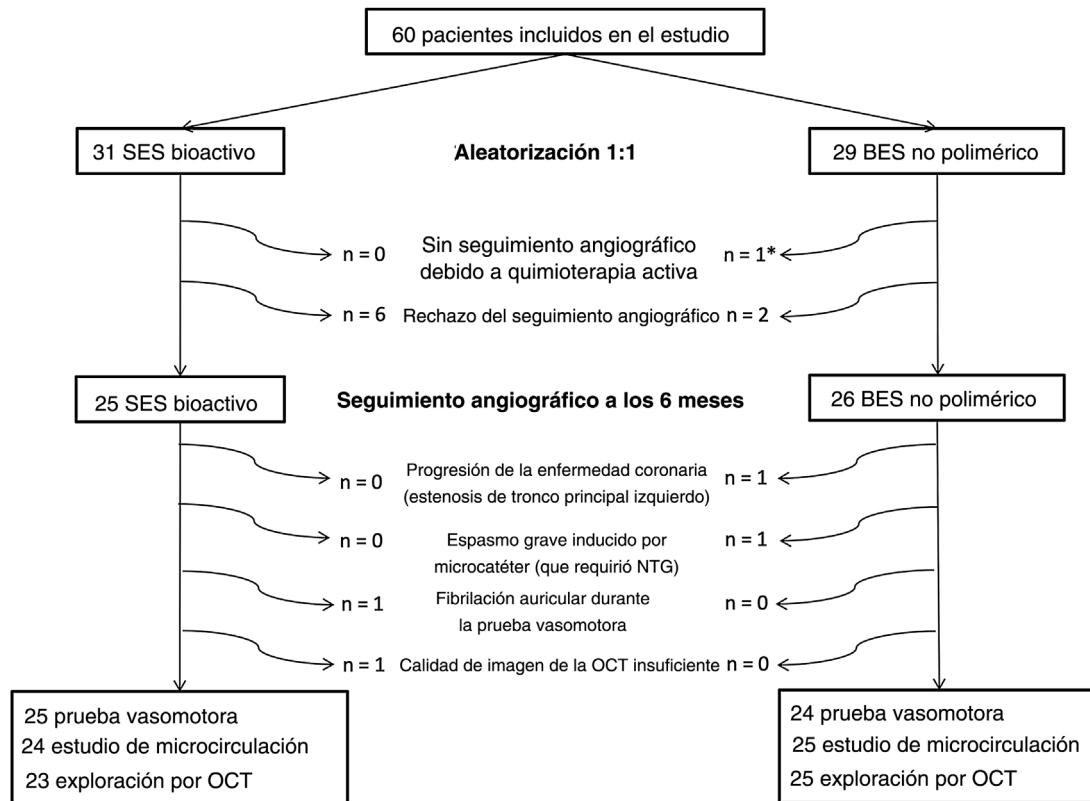


Figura 3. Diagrama de flujo del estudio. BES: stent liberador de biolimus; NTG: nitroglicerina; OCT: tomografía de coherencia óptica; SES: stent liberador de sirolimus. *A 1 paciente se le diagnosticó un cáncer de colon 1 mes después de la intervención inicial y se trató con quimioterapia durante el periodo de seguimiento angiográfico, por lo que se lo excluyó del seguimiento con angiografía invasiva.

Resultados de la tomografía de coherencia óptica

Pasaron el examen de OCT 48 pacientes (23 con SES bioactivo y 25 con BES no polimérico). Los resultados de la OCT realizada a los 6 meses se muestran en la [tabla 5](#). Todos los parámetros cualitativos y cuantitativos de la OCT fueron similares en ambos grupos y mostraron alto grado de cicatrización del stent a los 6 meses. Así, por ejemplo, el porcentaje de struts sin recubrir (el 2,3 frente al 3,2%; $p = 0,466$), los pacientes con más del 5% de los struts sin recubrir (el 13,0 frente al 20,0%; $p = 0,518$) y las evaginaciones coronarias mayores (el 7,1 frente al 5,6%; $p = 0,708$) se observaron tan solo en unos pocos casos. Se identificó neoateroesclerosis en el stent en el 8,7 frente al 16,0% ($p = 0,445$).

DISCUSIÓN

Los resultados principales de este estudio son: *a*) a los 6 meses, tanto el SES bioactivo (COMBO) como el BES no polimérico (BioFreedom) mostraron principalmente un deterioro de la función vasomotora dependiente del endotelio y una función independiente del endotelio conservada en la ARI epicárdica distal; *b*) la función microvascular de la ARI mostró una respuesta a la hiperemia casi totalmente conservada, sin diferencias entre los grupos de estudio, y *c*) tanto el SES bioactivo como el BES no polimérico mostraron un estado de cicatrización avanzado en las evaluaciones por OCT a los 6 meses.

El endotelio coronario es la barrera de monocapa celular natural entre la sangre y la pared arterial. Según lo indicado por los estudios anatomopatológicos, el implante de un stent causa una denudación del endotelio y una respuesta inflamatoria. En la fase muy inicial tras el implante de un SM (< 30 días), se observan normalmente infiltración de células inflamatorias, agregación

plaquetaria y depósito de fibrina⁸. Simultáneamente, a menudo se produce una migración de células de músculo liso acompañada de depósito de matriz extracelular alrededor de los struts del stent, que los recubre. Por esta razón, según lo indicado por la OCT, a los 30 días los SM muestran recubrimiento en la mayor parte de los struts. Sin embargo, la reendotelización del stent después del implante de un SM se produce 3-4 meses después mediante la proliferación y migración de las células de endotelio vascular circundantes y mediante la adhesión y maduración de células progenitoras endoteliales circulantes⁹. Por desgracia, la OCT no permite evaluar la reendotelización del stent debido a la escasa resolución de la imagen.

Los procesos de cicatrización de los SFA de polímeros duradero y bioabsorbible difieren sustancialmente en su evolución temporal del que se observa con un SM. El fármaco antiproliferativo inhibe la migración de las células de músculo liso y las células de endotelio vascular en la fase muy inicial, con lo que retrasa el proceso de cicatrización del stent incluso en un seguimiento a muy largo plazo⁸. Los SFA no poliméricos se han diseñado para potenciar el proceso de cicatrización del stent mediante una liberación rápida del fármaco antiproliferativo (la mayor parte del fármaco se libera en menos de 48 h). En consecuencia, el proceso de cicatrización del BES no polimérico es similar al observado con el SM. En un estudio que utilizó BES no poliméricos, se observó un recubrimiento casi completo del stent en la evaluación realizada mediante OCT a los 4 meses⁴. El SES bioactivo es un paso más con el objetivo de adherir células progenitoras endoteliales circulantes a la superficie endoluminal del stent, al tiempo que la superficie abluminal inhibe la proliferación de las células de músculo liso. Los estudios preclínicos pusieron de manifiesto una reendotelización casi completa de la superficie interna del stent a los 14 días³. Según lo indicado por varios grandes ensayos controlados con un seguimiento por coronariografía electiva a los 6-13 meses, los

Tabla 1
Características clínicas basales y de la intervención

	SES bioactivo (n = 31)	BES no polimérico (n = 29)	p
Edad (años)	57,2 ± 9,7	57,1 ± 9,0	0,969
Varones	24 (77,4)	27 (93,1)	0,089
Índice de masa corporal	27,4 ± 4,0	28,1 ± 4,4	0,502
Tabaquismo			0,951
No	6 (19,4)	6 (20,7)	
Tabaquismo actual	21 (67,7)	20 (69,0)	
Exfumadores	4 (12,9)	3 (10,3)	
Hipertensión	10 (32,3)	14 (48,3)	0,206
Hipercolesterolemia	16 (51,6)	17 (58,6)	0,586
Diabetes mellitus	2 (6,5)	6 (20,7)	0,105
Diabetes mellitus tratada con insulina	0	2 (6,9)	0,137
ICP previa	1 (3,2)	0	0,329
Tiempo para la ICP primaria (min)*			
Inicio del dolor torácico-electrocardiograma	75 [44-200]	72 [50-150]	0,709
Inicio del dolor torácico-ICP	150 [127-270]	165 [130-250]	0,742
Número de vasos afectados			0,653
1	23 (74,2)	20 (69,0)	
2	8 (25,8)	9 (31,0)	
Vaso culpable			0,989
DAI	15 (48,4)	13 (44,8)	
CXI	5 (16,1)	6 (20,7)	
ACD	11 (35,5)	10 (34,5)	
Flujo TIMI previo al tratamiento			0,692
0	17 (54,8)	14 (48,3)	
1	4 (12,9)	2 (6,9)	
2	7 (22,6)	8 (27,6)	
3	3 (9,7)	5 (17,2)	
Predilatación	7 (22,6)	6 (20,7)	0,859
Aspiración del trombo	9 (29,0)	12 (41,4)	0,316
Número de dispositivos del estudio			0,066
1	31 (100)	26 (86,7)	
2	0	3 (10,3)	
Diámetro nominal del dispositivo en estudio (mm)	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,4	0,992
Longitud total del dispositivo en estudio (mm)	19,8 ± 4,9	21,0 ± 5,5	0,353
Posdilatación	4 (12,9)	1 (3,4)	0,185
Flujo TIMI tras el tratamiento			0,514
2	1 (3,2)	2 (6,9)	
3	30 (96,8)	27 (93,1)	
Resolución del segmento ST (%)	69,5 ± 27,8	76,1 ± 27,2	0,406
Fracción de eyección (%)	52,4 ± 10,6	52,0 ± 7,3	0,885

ACD: arteria coronaria derecha; BES: *stent* liberador de biolimus; CXI: circunfleja izquierda; DAI: descendente anterior izquierda; ICP: intervención coronaria percutánea; SES: *stent* liberador de sirolimus; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

Los valores expresan n (%) o, media ± desviación estándar.

* Los tiempos de la ICP se expresan como mediana [intervalo intercuartílico].

tipos actuales de SFA de polímero duradero y polímero bioabsorbible muestran una pérdida luminal angiográfica < 0,20 mm. En cambio, los SFA que tienen como objetivo potenciar la cicatrización del *stent*, como los BES no poliméricos y los SES bioactivos, muestran una pérdida luminal > 0,20 mm. Aunque serán necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes, los SFA diseñados para potenciar la reendotelización del *stent* parecen mostrar una respuesta de neoíntima y una reestenosis mayores que las que se observan con las versiones actuales de los SFA de polímero duradero y polímero bioabsorbible. La [tabla 1 del material adicional](#) resume los resultados observados en el interior del *stent* en la mayoría de los estudios que emplean SFA de la actual generación y disponen de un seguimiento angiográfico.

Varios ensayos aleatorizados han mostrado la existencia de diferencias en cuanto a la función endotelial con diferentes tipos de *stent* en pacientes sin IAMCEST. Con frecuencia se da por supuesto que los SM conservan en su mayor parte la función endotelial normal del segmento coronario distal (vasodilatación) cuando el *stent* ha completado el proceso de cicatrización (aproximadamente a los 6 meses). Se ha descrito que el cambio del diámetro luminal medio frente a estímulos dependientes del endotelio en el segmento coronario distal tras el tratamiento con un SM está entre el -2,5 y el +8,6%¹⁰⁻¹². Sin embargo, el bajo número de pacientes, el uso de pruebas vasomotoras diferentes (como las de estimulación de ritmo rápido, ejercicio en decúbito supino o infusión de acetilcolina) y los distintos métodos empleados para el análisis de la angiografía

Tabla 2
Análisis por angiografía coronaria cuantitativa del segmento del stent

	SES bioactivo (n = 25)	BES no polimérico (n = 26)	p
Análisis en el stent			
<i>Basal (tras ICP)</i>			
Longitud del stent (mm)	18,37 ± 4,52	20,10 ± 4,96	0,199
Diámetro luminal mínimo (mm)	2,69 ± 0,39	2,70 ± 0,40	0,918
Diámetro luminal de referencia (mm)	2,80 ± 0,56	2,83 ± 0,50	0,878
Estenosis del diámetro (%)	2,24 ± 13,54	3,54 ± 12,78	0,726
Diámetro luminal medio (mm)	3,04 ± 0,39	3,08 ± 0,42	0,732
<i>Seguimiento a los 6 meses (tras NTG)</i>			
Longitud del stent (mm)	17,76 ± 4,43	20,10 ± 4,94	0,082
Diámetro luminal mínimo (mm)	2,36 ± 0,53	2,34 ± 0,64	0,902
Pérdida luminal tardía (mm)	0,33 ± 0,31	0,36 ± 0,61	0,814
Diámetro luminal de referencia (mm)	2,81 ± 0,55	2,71 ± 0,58	0,514
Estenosis del diámetro (%)	14,06 ± 20,01	10,17 ± 26,80	0,559
Reestenosis binaria (%)	2 (8,0)	2 (7,7)	0,967
Diámetro luminal medio (mm)	2,77 ± 0,44	2,82 ± 0,39	0,626
Análisis en el segmento			
<i>Basal (tras ICP)</i>			
Longitud del segmento (mm)	27,36 ± 4,74	28,96 ± 5,67	0,277
Diámetro luminal mínimo (mm)	2,21 ± 0,43	2,31 ± 0,42	0,396
Diámetro luminal de referencia (mm)	2,66 ± 0,58	2,66 ± 0,48	0,967
Estenosis del diámetro (%)	15,60 ± 12,94	12,48 ± 11,78	0,372
Diámetro luminal medio (mm)	2,93 ± 0,39	2,97 ± 0,44	0,664
<i>Seguimiento a los 6 meses (tras NTG)</i>			
Longitud del segmento (mm)	26,52 ± 5,17	28,67 ± 5,22	0,147
Diámetro luminal mínimo (mm)	2,08 ± 0,49	2,03 ± 0,59	0,750
Pérdida luminal tardía (mm)	0,13 ± 0,33	0,27 ± 0,61	0,313
Diámetro luminal de referencia (mm)	2,67 ± 0,45	2,73 ± 0,39	0,452
Estenosis del diámetro (%)	20,04 ± 14,85	16,52 ± 24,42	0,536
Reestenosis binaria (%)	3 (12,0)	2 (7,7)	0,605
Diámetro luminal medio (mm)	2,74 ± 0,41	2,78 ± 0,38	0,581

BES: stent liberador de biolimus; ICP: intervención coronaria percutánea; NTG: nitroglicerina; SES: stent liberador de sirolimus. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

coronaria cuantitativa hacen que sea necesaria una interpretación cuidadosa de estos datos. Con frecuencia se acepta que los SFA de polímero duradero de primera generación son los que producen una peor función endotelial (vasoconstricción entre el 23,6 y el

3,4%)^{10,11} y que los SFA de polímero duradero de segunda generación (vasoconstricción entre el 9,4 y el 3,1%) y los SFA de polímero bioabsorbible (vasoconstricción próxima al 8,6%) muestran cierto grado de disfunción endotelial^{1,6,12,13}.

Tabla 3
Resultados de las pruebas vasomotoras del segmento coronario distal

	Tipo de stent	Basal	Ac M ⁻⁶	Ac M ⁻⁴	NTG	p ^a	p ^b
Longitud del segmento (mm)	SES bioactivo (n=25)	30,93 ± 6,40	31,36 ± 6,54	30,83 ± 6,50	30,97 ± 6,43	0,992	0,987
	BES no polimérico (n=24)	30,92 ± 8,52	30,87 ± 9,07	31,67 ± 8,39	30,76 ± 8,15	0,982	
Diámetro luminal mínimo (mm)	SES bioactivo (n=25)	1,67 ± 0,41	1,53 ± 0,62	1,27 ± 0,59	1,83 ± 0,48	0,003	0,508
	BES no polimérico (n=24)	1,59 ± 0,33	1,42 ± 0,52	1,19 ± 0,54	1,79 ± 0,39	< 0,001	
Diámetro luminal de referencia (mm)	SES bioactivo (n=25)	2,07 ± 0,54	2,03 ± 0,63	1,82 ± 0,67	2,32 ± 0,63	0,050	0,481
	BES no polimérico (n=24)	2,08 ± 0,45	1,86 ± 0,47	1,66 ± 0,55	2,21 ± 0,54	0,001	
Estenosis del diámetro (%)	SES bioactivo (n=25)	18,00 ± 13,67	25,22 ± 17,74	30,50 ± 17,29	19,88 ± 11,70	0,021	0,913
	BES no polimérico (n=24)	22,89 ± 12,09	24,88 ± 17,48	29,42 ± 20,30	17,80 ± 12,40	0,094	
Diámetro luminal medio (mm)	SES bioactivo (n=25)	2,18 ± 0,47	2,00 ± 0,65	1,84 ± 0,65	2,38 ± 0,52	0,010	0,562
	BES no polimérico (n=24)	2,09 ± 0,37	1,94 ± 0,46	1,75 ± 0,54	2,31 ± 0,36	< 0,001	

Ac: acetilcolina; BES: stent liberador de biolimus; NTG: nitroglicerina; SES: stent liberador de sirolimus. Los valores expresan media ± desviación estándar.

^a Comparación mediante ANOVA de los cambios lumbales en el segmento coronario distal durante las evaluaciones de seguimiento de cada tipo de stent a los 6 meses.

^b Comparación mediante un modelo lineal generalizado para medidas repetidas de los cambios lumbales en el segmento coronario distal al seguimiento a los 6 meses entre los distintos tipos de stent.

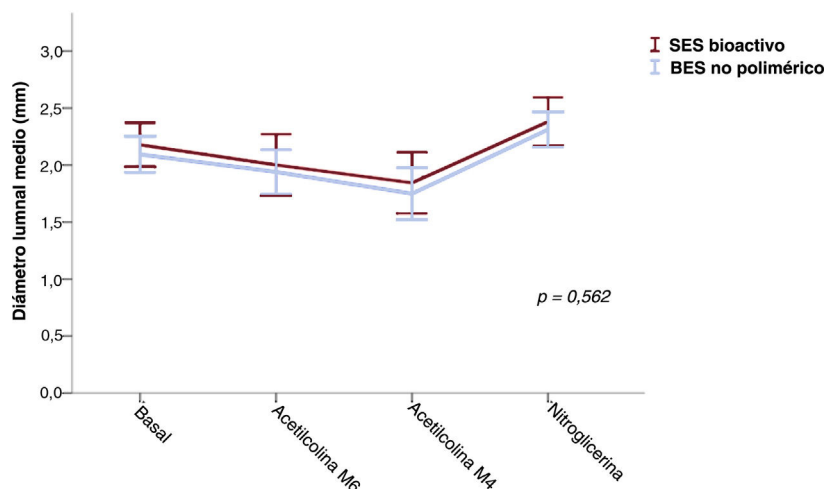


Figura 4. Prueba vasomotora a los 6 meses. Cambios del diámetro luminal medio en la prueba vasomotora del segmento distal de la arteria responsable del infarto a los 6 meses. BES: *stent* liberador de biolimus; SES: *stent* liberador de sirolimus.

Tabla 4
Resultados en función microvascular

	SES bioactivo (n = 24)	BES no polimérico (n = 25)	p
<i>Parámetros basales</i>			
Presión aórtica media (mmHg)	83,60 ± 14,64	86,00 ± 14,25	0,590
Presión distal media (mmHg)	79,00 ± 15,61	80,13 ± 15,79	0,815
Pd/Pa	0,94 ± 0,05	0,93 ± 0,09	0,591
Tiempo de tránsito medio (s)	1,10 ± 0,59	0,86 ± 0,40	0,131
Cociente de ciclo completo en reposo	0,91 ± 0,07	0,91 ± 0,13	0,890
<i>Parámetros de hiperemia</i>			
Presión aórtica media (mmHg)	73,85 ± 11,65	80,48 ± 10,42	0,058
Presión distal media (mmHg)	64,65 ± 12,22	69,43 ± 11,77	0,191
Pd/Pa (reserva fraccional de flujo)	0,87 ± 0,07	0,87 ± 0,12	0,908
Tiempo de tránsito medio (s)	0,38 ± 0,23	0,34 ± 0,33	0,663
RFC	3,23 ± 1,77	3,23 ± 1,62	0,992
RFC normalizada	3,68 ± 2,04	3,69 ± 1,68	0,978
IMR	24,75 ± 16,84	21,30 ± 11,98	0,440
IMR corregido	24,15 ± 16,75	19,91 ± 10,47	0,335
Cociente de reserva de resistencia	4,08 ± 2,44	4,76 ± 3,87	0,531

BES: *stent* liberador de biolimus; IMR: índice de resistencia microvascular; Pd/Pa: presión distal/presión aórtica; RFC: reserva de flujo coronario; SES: *stent* liberador de sirolimus.

Los valores expresan media ± desviación estándar.

La disfunción endotelial parece ser más intensa en los pacientes con un IAMCEST¹⁴. En primer lugar, los pacientes con un IAMCEST muestran inflamación sistémica y una disfunción microvascular de varios órganos y de los vasos coronarios que afecta a la función endotelial epicárdica normal². En segundo lugar, el implante de un *stent* modifica la geometría del vaso y las fuerzas de tensión de cizalladura en el endotelio, sobre todo en los segmentos contiguos al *stent*. Los segmentos coronarios con una tensión de cizalladura endotelial baja, como los segmentos del borde del *stent*, muestran un grado de disfunción endotelial mayor que el de los segmentos con una tensión de cizalladura endotelial normal o alta¹⁵. Por último, el implante de un *stent* causa denudación del endotelio coronario y, por consiguiente, suele observarse disfunción endotelial en los segmentos coronarios distales inmediatamente después del implante del *stent*¹⁶. Los SFA se han diseñado para retrasar la cicatrización y la reendotelización del *stent* y se asocian con mayor grado de mala aposición y protrusión de los *struts* del *stent* en comparación con

los SM. La mala aposición y la protrusión de los *struts* del *stent* dan lugar a alteraciones del flujo similares a las observadas en los segmentos con una tensión de cizalladura endotelial baja¹⁵. Es de destacar que las lesiones de IAMCEST tratadas con un SFA muestran una cicatrización del *stent* peor que la de las lesiones sin IAMCEST^{17,18}. Además, la acción directa del fármaco en los SFA actuales, la reacción inflamatoria a diferentes polímeros de los *stents* y el grado de reendotelización del *stent* apuntan posibles mecanismos de la disfunción endotelial¹⁵.

Según lo indicado por los pocos estudios de la función endotelial realizados en pacientes con IAMCEST, los segmentos distales de la ARI tratada con SM mostraron una vasoconstricción del 7,9% frente a la acetilcolina intracoronaria a los 6 meses¹⁹, los SES de polímero bioabsorbible (Orsiro, Biotronik, Suiza) mostraron una vasoconstricción del 18,1% ± 15,4% a 1 año²⁰, y los *stents* de polímero duradero liberadores de everolimus (XIENCE, Abbott, Estados Unidos) mostraron una vasoconstricción del 8,7% ± 14,8% a los 3 años⁵. En consecuencia, teniendo en cuenta las limitaciones de una compara-

Tabla 5

Resultados de la tomografía de coherencia óptica

	SES bioactivo (<i>stent</i> = 23) (<i>struts</i> = 4.617)	BES no polimérico (n = 25) (<i>struts</i> = 4.803)	p*
Datos cualitativos (nivel de la lesión)			
<i>Patrón de la neointima</i>			
Ausencia	3 (13,0)	4 (16,0)	0,573
Homogénea	13 (56,5)	17 (68,0)	
Heterogénea	1 (4,3)	0	
En capas	6 (26,1)	4 (16,0)	
<i>Recubrimiento del <i>stent</i></i>			
RUTTS \geq 30%	3 (13,0)	7 (28,0)	0,202
<i>Struts</i> sin recubrir \geq 5%	3 (13,0)	5 (20,0)	0,518
<i>Struts</i> sin recubrir \geq 10%	2 (8,7)	3 (12,0)	0,708
<i>Evaginaciones coronarias mayores</i>	1 (7,1)	1 (5,6)	0,913
<i>Mala aposición</i>			
Cualquiera	1 (4,3)	3 (12,0)	0,338
<i>Struts</i> con mala aposición \geq 5%	0	1 (4,0)	0,708
<i>Neointerioresclerosis</i>	2 (8,7)	4 (16,0)	0,445
Datos cuantitativos (nivel de la lesión)			
<i>Longitud del <i>stent</i> (mm)</i>	20,3 \pm 4,3	22,6 \pm 5,6	0,118
<i>Área luminal de referencia (mm²)</i>	8,6 \pm 3,1	9,0 \pm 3,6	0,621
<i>Área luminal en el <i>stent</i> (mm²)</i>			
Mínima	5,1 \pm 2,5	5,4 \pm 2,0	0,587
Media	6,4 \pm 2,4	7,3 \pm 2,1	1,181
<i>Área del <i>stent</i> (mm²)</i>			
Mínima	6,9 \pm 2,1	7,4 \pm 2,1	0,469
Media	7,9 \pm 2,2	8,8 \pm 2,5	0,190
<i>Área de neointima (mm²)</i>			
Media	1,5 \pm 0,7	1,5 \pm 1,0	0,958
Obstrucción de neointima (%)	20,9 \pm 12,9	17,4 \pm 9,3	0,292
<i>Estenosis del área (%)</i>	39,4 \pm 22,8	35,2 \pm 21,6	0,521
Datos cuantitativos (nivel del <i>strut</i>)			
<i>Tipo de <i>strut</i></i>			
En aposición y recubierto	4511 (97,7)	4646 (96,7)	0,717
En aposición y sin recubrir	100 (2,2)	116 (3,6)	
Con mala aposición y sin recubrir	5 (0,1)	11 (0,3)	
Con mala aposición y recubierto	1 (0,0)	2 (0,1)	
<i>Struts</i> sin recubrir	105 (2,3)	155 (3,2)	0,466
<i>Struts</i> con mala aposición	6 (0,1)	14 (0,3)	0,519
<i>Grosor de la neointima (μm)</i>	190,7 \pm 165,3	167,9 \pm 176,7	0,501

BES: *stent* liberador de biolimus; RUTTS: cociente de *struts* sin recubrir respecto al total de *struts* del *stent*; SES: *stent* liberador de sirolimus.Los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar.* El valor de p para los datos de nivel del *strut* se ha calculado mediante ecuaciones de estimación generalizada teniendo en cuenta el carácter agrupado de los datos de la tomografía de coherencia óptica.

ción de diferentes estudios con diferentes seguimientos angiográficos, los SES bioactivos (vasoconstricción del 16,0% \pm 20,2%) y los BES no poliméricos (vasoconstricción del 16,1% \pm 21,6%) parecen tener una respuesta vasomotora a los 6 meses similar a la de los SES de polímero bioabsorbible a 1 año, pero con una función endotelial peor que la de los *stents* de polímero duradero liberadores de everolimus a los 3 años. La función endotelial de los 4 SFA en los pacientes con IAMCEST se resume en la [tabla 2 del material adicional](#).

Limitaciones

En primer lugar, para el presente estudio no se ha calculado el tamaño muestral. Por consiguiente, todas las comparaciones entre dispositivos son tan solo generadoras de hipótesis. En segundo lugar, para este estudio se reclutó a menos del 10% de los

pacientes sometidos a ICP primaria durante el periodo de tiempo del estudio, por lo que la muestra no es representativa del total de pacientes no seleccionados (*all comers*) de la población con IAMCEST. En tercer lugar, la prueba vasomotora se llevó a cabo a los 6 meses. Aunque teóricamente ambos dispositivos del estudio han pasado por el periodo de cicatrización observado en los estudios preclínicos, es posible que los modelos humanos hayan tenido una cicatrización más lenta, con lo que la función endotelial con ambos dispositivos podría ser mejor en un seguimiento a más largo plazo. Por último, dada la metodología empleada en el presente estudio, no se evaluó la angina vasospástica microvascular y epicárdica. Para prevenir las complicaciones asociadas con las pruebas de provocación vasospásticas, como la oclusión de segmentos coronarios proximales, se decidió realizar selectivamente una infusión intracoronaria de acetilcolina a través de un microcatéter.

CONCLUSIONES

Las ARI tratadas con un SES bioactivo (COMBO) o un BES no polimérico (BioFreedom) mostraron a los 6 meses una respuesta vasomotora endotelial distal epicárdica similar que con la infusión de acetilcolina y una respuesta microcirculatoria similar a la hiperemia. Se observó con frecuencia una disfunción endotelial a pesar de unos parámetros microvasculares funcionales de la ARI conservados y un recubrimiento casi completo del *stent* en la evaluación realizada mediante OCT a los 6 meses. Serán necesarios estudios más amplios para evaluar el papel de la disfunción endotelial en los pacientes con IAMCEST.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por OrbusNeich.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Gómez-Lara recibió pagos de BARCICORE-Lab. S. Brugaletta declara haber recibido pagos por consultoría de Boston Scientific e iVascular. M. Sabaté declara haber recibido pagos por consultoría de Abbott Vascular e iVascular. Los demás autores no declaran ningún conflicto de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los segmentos distales a los *stents* coronarios muestran diversidad de respuestas vasomotoras a los estímulos dependientes del endotelio. En general, los SM muestran una función endotelial mejor que los SFA, lo cual se ha atribuido a mejores cicatrización y reendotelización del *stent* con los SM. Además, en los pacientes con IAMCEST, los SFA actuales presentan una cicatrización del *stent* peor que la de los *stents* implantados en otras situaciones clínicas. Los SFA de nueva generación, como los SFA no poliméricos y los bioactivos, se han diseñado para potenciar el recubrimiento del *stent* y la reendotelización. Sin embargo, se conoce muy poco de la función endotelial de los segmentos coronarios distales de pacientes con IAMCEST tratados con estos *stents*.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer estudio sobre la función coronaria con nuevas tecnologías de *stents* destinadas a fomentar la reendotelización del *stent* en los pacientes con IAMCEST. Aunque cabe plantear la hipótesis de que haya diferencias menores entre los diferentes tipos de *stent*, la función endotelial observada en los pacientes con IAMCEST mostró un grave deterioro y es posible que tenga múltiples causas. Además, la disfunción endotelial se observó a pesar de una cicatrización del *stent* y una función microvascular óptimas. Serán necesarios nuevos estudios para abordar el papel de la disfunción endotelial relacionada con el *stent* en los pacientes con IAMCEST.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.01.012>

BIBLIOGRAFÍA

1. Nakata T, Fujii K, Fukunaga M, et al. Morphological Functional, and Biological Vascular Healing Response 6 Months After Drug-Eluting Stent Implantation: A Randomized Comparison of Three Drug-Eluting Stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88:350–357.
2. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:3175–3181.
3. Granada JF, Inami S, Aboodi MS, et al. Development of a novel prohealing stent designed to deliver sirolimus from a biodegradable abluminal matrix. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:257–266.
4. Lee SWL, Tam FCC, Chan KKW, et al. Establishment of healing profile and neointimal transformation in the new polymer-free biolimus A9-coated coronary stent by longitudinal sequential optical coherence tomography assessments: the EGO-BIOFREEDOM study. *EuroIntervention.* 2018;14:780–788.
5. 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.* 2018;11:1559–1571.
6. Gomez-Lara J, Salvatella N, Romaguera R, et al. Coronary vasomotor function and myocardial flow with bioresorbable vascular scaffolds or everolimus-eluting metallic stents: a randomised trial. *EuroIntervention.* 2020;16:e155–e163.
7. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Jacobi F, et al. Five-Year Optical Coherence Tomography in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Bare-Metal Versus Everolimus-Eluting Stents. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003670.
8. Nakazawa G, Ladich E, Finn AV, Virmani R. Pathophysiology of vascular healing and stent mediated arterial injury. *EuroIntervention.* 2008;4SupplC:C7–C10.
9. Lan H, Wang Y, Yin T, et al. Progress and prospects of endothelial progenitor cell therapy in coronary stent implantation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2016;104:1237–1247.
10. Hamilos MI, Ostojic M, Beleslin B, et al. Differential effects of drug-eluting stents on local endothelium-dependent coronary vasomotion. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2123–2129.
11. Togni M, Raber L, Cocchia R, et al. Local vascular dysfunction after coronary paclitaxel-eluting stent implantation. *Int J Cardiol.* 2007;120:212–220.
12. Roura G, Homs S, Ferreira JL, et al. Preserved endothelial vasomotor function after everolimus-eluting stent implantation. *EuroIntervention.* 2015;11:643–649.
13. Puricel S, Kallinikou Z, Espinola J, et al. Comparison of endothelium-dependent and -independent vasomotor response after abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent and persistent polymer everolimus-eluting stent implantation (COMPARE-IT). *Int J Cardiol.* 2016;202:525–531.
14. Iraculis E, Cequier A, Gomez-Hospital JA, et al. Early dysfunction and long-term improvement in endothelium-dependent vasodilation in the infarct-related artery after thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:257–265.
15. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Antoniadis AP, Giannoglou GD. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1337–1349.
16. 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.* 2006;27:166–170.
17. Gonzalo N, Barlis P, Serruys PW, et al. Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction than in drug-eluting stents implanted for stable/unstable angina: insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:445–452.
18. Gomez-Lara J, Ortega-Paz L, Brugaletta S, et al. Bioresorbable scaffolds versus permanent sirolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: vascular healing outcomes from the MAGSTEMI trial. *EuroIntervention.* 2020;16:e913–e921.
19. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2327–2337.
20. Sabate 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.* 2019;140:1904–1916.