

Primera comparación aleatoria en humanos del stent liberador de sirolimus con polímero estable de fluoroacrilato, Angiolite, frente a un stent liberador de everolimus con fluoropolímero estable en pacientes con enfermedad arterial coronaria: ensayo ANGIOLITE



José Moreu^{1*}, MD, PhD; Raúl Moreno-Gómez², MD, PhD; Armando Pérez de Prado³, MD, PhD, FESC; Bruno García del Blanco⁴, MD, PhD; Ramiro Trillo⁵, MD; Eduardo Pinar⁶, MD, PhD; Eduardo Molina⁷, MD; Javier Zueco⁸, MD; Antonio Merchán⁹, MD; José Francisco Díaz-Fernández¹⁰, MD; Ignacio Amat¹¹, MD

1. Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España; 2. Hospital Universitario de la Paz, Madrid, España; 3. Hospital Universitario de León, León, España; 4. Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona, España; 5. Hospital Santiago de Compostela, La Coruña, España; 6. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; 7. Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España; 8. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; 9. Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España; 10. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España; 11. Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España

Este artículo también incluye datos complementarios publicados en línea en: <https://eurointervention.pconline.com/doi/10.4244/EIJ-D-19-00206>

PALABRAS CLAVE

- ensayos clínicos
- stent farmacoactivo
- tomografía de coherencia óptica
- QCA

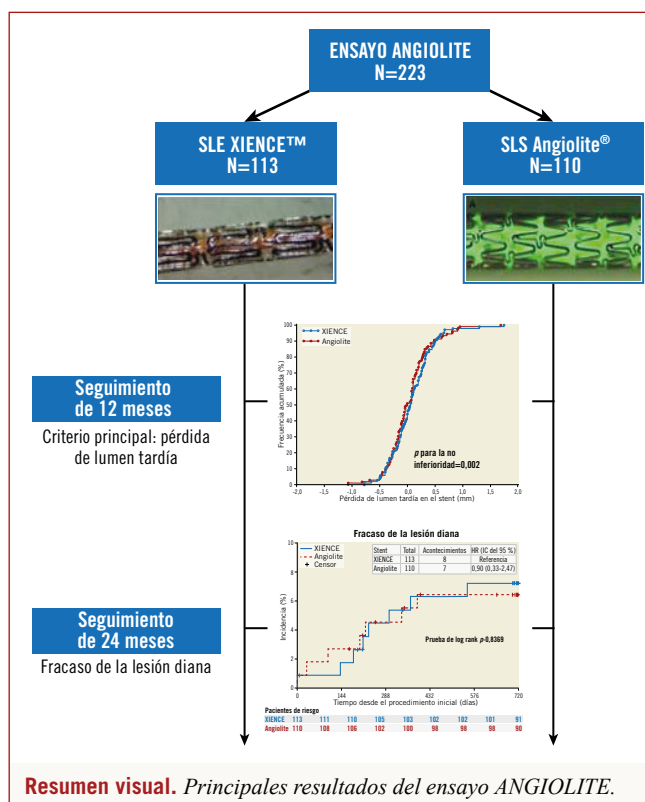
Resumen

Objetivos: El stent liberador de sirolimus con polímero estable de fluoroacrilato (SLS Angiolite) ha demostrado resultados preclínicos y clínicos prometedores en cuanto a la reacción vascular inflamatoria y la curación neointimal. El objetivo era comparar el rendimiento del SLS Angiolite con el de un stent liberador de everolimus (SLE) en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.

Métodos y resultados: El ensayo ANGIOLITE, un ensayo prospectivo, aleatorio y multicéntrico, comparó los parámetros de reestenosis de ambos stents en lesiones coronarias de novo. El criterio de valoración principal fue la pérdida de lumen tardía en el seguimiento angiográfico a los seis meses. La curación en el stent se evaluó mediante tomografía de coherencia óptica (TCO). El criterio principal de valoración clínica fue el fracaso de la lesión diana (TLF) evaluado hasta 24 meses. Se aleatorizó a un total de 223 pacientes con una proporción de 1:1 a SLE o SLS. A los seis meses, la pérdida lumínica tardía en el stent fue de 0,08 mm ($\pm 0,38$) para el SLE frente a 0,04 mm ($\pm 0,39$) para el SLS (diferencia = -0,04 mm, IC del 95%: -0,15, 0,07, p de no inferioridad = 0,002). Mediante TCO, la puntuación del índice de struts sin recubrimiento con respecto al número total de struts >30 % fue comparable entre los grupos, mientras que el grosor neointimal se redujo en el grupo de SLS (9,0 % [7,6, 10,6] frente a 9,9 % [8,5, 11,3], p=0,41; y 86,4 [81,6, 91,2] μm frente a 72,1 [68,2, 76,0] μm , p<0,01, respectivamente). A los 24 meses, ocho pacientes experimentaron TLF (7,6 % [3,3, 14,5]) en el grupo de SLE y siete pacientes (7,1 % [2,9, 14,0]) en el grupo de SLS (p=0,88). La tasa de trombosis del stent definida/probable fue comparable entre los grupos (1,9 % [0,2, 6,7] frente a 1,0 % [0,0, 5,5] SLE frente a SLS, respectivamente; p=0,59).

Conclusiones: Este ensayo demuestra una eficacia antirreestenótica similar en el seguimiento a medio plazo del SLS Angiolite frente a un SLE. Los criterios de valoración clínicos fueron comparables entre los grupos en el seguimiento de dos años.

*Autor correspondiente: Complejo Hospitalario de Toledo, Servicio de Cardiología, Avda. Barber 30, 45004 Toledo, España. Correo electrónico: jmoreu@sescam.jccm.es



Abreviaturas

DAPT	terapia antiplaquetaria dual
SFA	stent/s farmacoactivo/s
SLE	stent/s liberador/es de everolimus
LLL	pérdida de lumen tardía
MACE	acontecimientos cardíacos adversos mayores
IM	Infarto de miocardio
MLD	diámetro mínimo del lumen
TCO	tomografía de coherencia óptica
ICP	intervención coronaria percutánea
QCA	angiografía coronaria cuantitativa
RUTTS	índice de struts sin recubrimiento con respecto al número total de struts
SLS	stent/s liberador/es de sirolimus
TLF	fracaso de la lesión diana
TLR	revascularización de la lesión diana

Introducción

El diseño de los stents farmacoactivos (SFA) con fármaco antiproliferativo incluido en una matriz polimérica supuso un gran avance en el campo de la intervención coronaria percutánea (ICP), lo que condujo a una reducción significativa de los acontecimientos cardíacos adversos mayores (MACE) que fue impulsada principalmente por un menor número de nuevas revascularizaciones^{1,2}. Sin embargo, se observó una tasa de trombosis del stent superior a la esperada con los SFA de primera generación, lo que provocó alertas sanitarias³ y obligó a la comunidad médica a recomendar la prolongación del régimen antiplaquetario dual⁴. El polímero permanente utilizado en esos primeros stents fue responsable de la inflamación crónica, del retraso en la endotelización y de la trombosis del stent⁵. Los SFA de nueva generación incorporaron varias modificaciones, como el

uso de polímeros biocompatibles, diferentes análogos del limbo antiproliferativo y aleaciones metálicas que permitieron el diseño de struts más finos, así como modificaciones en la arquitectura del stent. Como resultado, ofrecieron una eficacia antirreestenótica similar pero un mejor perfil de seguridad, en comparación con sus equivalentes de primera generación. Entre los SFA de segunda generación, el stent liberador de everolimus (SLE) de cromo cobalto ha mostrado perfiles de eficacia y seguridad favorables y se ha utilizado como compuesto activo en la práctica clínica habitual y como grupo de control en muchos ensayos aleatorios que evalúan el rendimiento de los nuevos SFA⁶.

El stent Angiolite® (iVascular, Barcelona, España) es un stent liberador de sirolimus (SLS) de cromo cobalto con un diseño de célula abierta que contiene un recubrimiento bioestable duradero compuesto por tres capas: acrilato para asegurar la adhesión a la superficie metálica, fluoroacrilato que transporta el sirolimus (1,4 microgramo/mm²) y una capa superior de fluoroacrilato para controlar la liberación del fármaco (>75 % de elución en el primer mes). Esta composición demostró *in vitro* un crecimiento temprano de las células endoteliales y una reducción de la proliferación de las células musculares lisas (**Anexo complementario 1, Tabla complementaria 1, Tabla complementaria 2, Figura complementaria 1-Figura complementaria 5**). Los estudios preclínicos en animales han demostrado un proceso de curación favorable, con una reducción de la puntuación de la lesión y de la inflamación, que ha llevado a una reducción del área neointimal y a un aumento del porcentaje de superficie endotelizada en comparación con el SLE⁷. Estos resultados preclínicos se confirmaron posteriormente en el ensayo ANCHOR⁸, que evaluó la curación de los struts tras la implantación del SLS Angiolite. A los tres meses de la implantación, el porcentaje de cobertura de los struts era de casi el 90 %. Por ello, nos planteamos el diseño de un ensayo de no inferioridad frente al SFA más implantado en el mundo. (www.clinicaltrials.gov/NCT03049657).

Editorial, véase página 1035

Métodos

PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Este ensayo prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y controlado se diseñó para probar la no inferioridad del SLS Angiolite en comparación con el SLE en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Los criterios detallados de inclusión y exclusión se presentan en el **Anexo complementario 2**. En resumen, fueron elegibles aquellos pacientes de al menos 18 años de edad con cardiopatía isquémica (angina estable, isquemia silenciosa o síndrome coronario agudo) y para los que se había programado una ICP de estenosis coronaria epicárdica *de novo*. Se reclutó a los pacientes en 11 centros médicos universitarios de España entre febrero de 2016 y febrero de 2017 (**Tabla complementaria 3**). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito previamente a la inscripción en el estudio. Todos los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 al SLS o al SLE. Para generar grupos comparables con respecto a los factores de riesgo conocidos y desconocidos, la aleatorización se realizó de forma independiente en línea a través de una aplicación web. La aleatorización fue equilibrada y estratificada por centro participante y grupo de tratamiento asignado. Todos los centros recibieron la aprobación de su comité de ética médica. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo, la Declaración de Helsinki, la norma BS EN ISO 14155 Parte 1 y Parte 2, y los requisitos locales aplicables. La descripción de la junta de control de datos y seguridad y del comité de acontecimientos

clínicos está disponible en la **Tabla complementaria 4**.

CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO Y DEFINICIONES

El criterio de valoración principal del ensayo fue la pérdida de lumen tardía (LLL) en el interior del stent, definida como el diámetro mínimo de lumen (MLD) angiográfico inmediatamente después de la ICP menos el MLD en el seguimiento angiográfico a los seis meses, medido mediante angiografía coronaria cuantitativa (QCA) off-line dentro de los límites del stent. Además, como análisis exploratorio, nuestro objetivo fue comparar la tasa de fracaso de la lesión diana (TLF) como un compuesto de muerte cardíaca, IM relacionado con el vaso diana o revascularización de la lesión diana (TLR) con indicación clínica a los 12 meses. Los criterios de valoración clínicos secundarios incluían el éxito del dispositivo, el éxito del procedimiento, los MACE (un compuesto de muerte por cualquier causa, cualquier IM o cualquier revascularización) y la trombosis del stent definida según los criterios del Academic Research Consortium⁹. Los principales criterios de valoración angiográficos secundarios incluyeron la ganancia aguda, la LLL en el segmento, la MLD, el porcentaje del diámetro de la estenosis y la reestenosis binaria (**Anexo complementario 3**). Se realizó un estudio de tomografía de coherencia óptica (TCO) a los seis meses de seguimiento en una cohorte de pacientes de cinco centros predefinidos (subgrupo TCO). Los parámetros de la TCO incluían la proliferación neointimal a nivel del stent y del strut, la cobertura del strut medida por el porcentaje de struts sin recubrimiento y el número de secciones transversales por la puntuación de la relación entre el número total de struts y el número de struts sin recubrimiento (RUTTS) >30 %, y las tasas de aposición incompleta del stent (**Anexo complementario 4**). Se programaron visitas de seguimiento al mes y a los 6, 12 y 24 meses.

PROCEDIMIENTO DE COLOCACIÓN DE STENT CORONARIO

Las intervenciones coronarias se realizaron según las técnicas estándar actuales. Todos los pacientes recibieron aspirina (300 mg) y una dosis de carga de clopidogrel (600 mg) o ticagrelor (180 mg) antes del procedimiento, excepto en los casos en los que ya estuvieran recibiendo estos fármacos. Se administró heparina por inyección intravenosa para mantener un tiempo de coagulación activado de más de 250 segundos con un bolo adicional durante el procedimiento en caso necesario. Tras el procedimiento, se prescribió aspirina de forma indefinida (100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) o ticagrelor (90 bid) o prasugrel (10 mg/día) durante un mínimo de seis meses tras el procedimiento en base a índice. Las descripciones específicas de los stents utilizados en este ensayo están disponibles en **Tabla complementaria 1** y en **Tabla complementaria 2**.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para comprobar la no inferioridad del SLS Angiolite frente al SLE XIENCE (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, EE. UU.) en cuanto a la LLL a los seis meses en el stent, se asumió una pérdida tardía media de 0,10 mm (desviación típica [DT] 0,45 mm) para ambos stents, que se extrapoló de los resultados de la QCA para el SLE en los ensayos SPIRIT I y SPIRIT II^{10,11}. Para las pruebas de no inferioridad con un margen de no inferioridad de 0,2 mm, un error tipo I de 0,05 (unilateral), una potencia estadística del 90% y una proporción de muestreo de 1:1 (SLS Angiolite: SLE), fue necesaria una muestra de 176 pacientes (88 por grupo). Asumiendo una tasa de abandono del 12 % durante el seguimiento, el tamaño final de la muestra calculado fue de un total de

200 pacientes (100 por grupo). Finalmente, decidimos aumentar este tamaño de la muestra en un 10 % para garantizar la inclusión de al menos 80 pacientes en el subestudio de TCO.

Para las variables continuas, los resultados se presentan como media±DT. Las variables se compararon mediante una prueba t independiente o la prueba de Mann-Whitney, en su caso. Las variables categóricas se presentan como recuentos y porcentajes y se comparan mediante la prueba de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. La hipótesis nula se evaluó sobre una base de no inferioridad, utilizando un modelo de regresión lineal de efectos mixtos de la media en ambos grupos. Los resultados angiográficos y de la TCO se analizaron a nivel de lesión con modelos de regresión lineal de efectos mixtos (variables continuas) o modelos de regresión logística de efectos mixtos (variables categóricas) que tienen en cuenta la no independencia de las lesiones múltiples dentro de los pacientes. Las variables clínicas a los 12 y a los 24 meses se compararon con la prueba de la χ^2 . Las curvas de riesgo de tiempo hasta el evento, presentadas con estimaciones de Kaplan-Meier, se compararon mediante una prueba de log rank. Las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas en presencia de un valor p de dos caras <0,05.

Resultados

PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS

En el ensayo, se inscribieron un total de 223 pacientes: 110 fueron asignados a SLS y 113 a SLE (**Figura 1**). Ambos grupos estaban bien equilibrados en cuanto a las características clínicas basales (**Tabla complementaria 5**). La edad media era de 63,0 años, con preponderancia masculina (78,5 %). Un mayor número de pacientes del grupo de SLE habían tenido infarto de miocardio (IM) previo (16,1 % frente a 7,3 %; p=0,04) y procedimientos de revascularización previos (18,8 % frente a 9,1 %; p=0,04). Hubo diferencias en la distribución del tipo de lesión (p=0,02), con más lesiones de tipo C en el grupo SLS (3,3 % frente a 9,5 %). Se logró el éxito del dispositivo en el 99,3 % de las lesiones del grupo SLS y en el 100 % del grupo SLE. El procedimiento fue exitoso en el 99,3 % de las lesiones en ambos grupos (**Tabla 1**).

RESULTADOS DE LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA CUANTITATIVA

Los datos de la QCA basales y posteriores al procedimiento fueron similares entre grupos (**Tabla 2**). La ganancia aguda en el grupo de SLS fue de 1,65±0,48 mm frente a 1,64±0,50 mm en el grupo de SLE (p=0,84). Se realizó una angiografía de seguimiento en 90 pacientes (106 lesiones) en el grupo SLS (81,8 % del grupo) y en 90 pacientes (104 lesiones) en el grupo SLE (79,6 %). El criterio de valoración primario, la LLL en el stent, fue de 0,04±0,39 mm en el grupo del SLS y de 0,08±0,38 mm en el grupo de SLE (diferencia=-0,04 mm, IC del 95 %: -0,15, 0,07, p de no inferioridad=0,002) (**Figura 2**). Del mismo modo, la LLL en el segmento no fue inferior entre los grupos (0,00±0,44 mm en el grupo SLS frente a 0,06±0,38 mm en el grupo SLE; diferencia=-0,06 mm, IC del 95 %: -0,18, 0,06, p de no inferioridad=0,007). Las distribuciones de las frecuencias acumuladas de las curvas de LLL en el stent y en el segmento se presentan en la **Figura 2A** y en la **Figura 2B**. Se produjo una reestenosis binaria en el stent en tres pacientes, dos en el grupo de SLE y uno en el grupo de SLS. Las curvas de distribución de frecuencias acumuladas de MLD antes de la intervención, después de la intervención y en el seguimiento se presentan en la **Figura complementaria 6**.

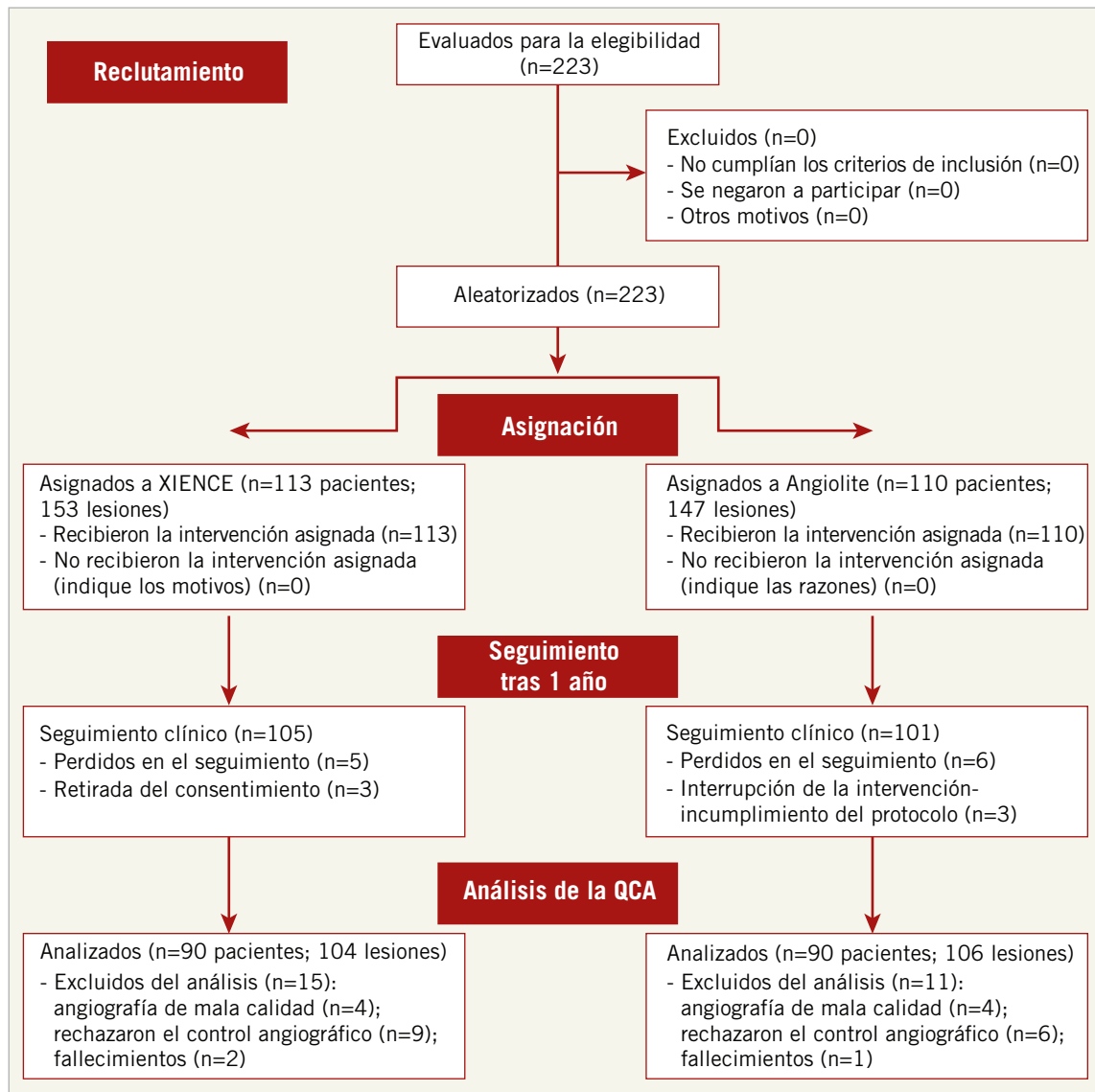


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio según las directrices CONSORT 2010.

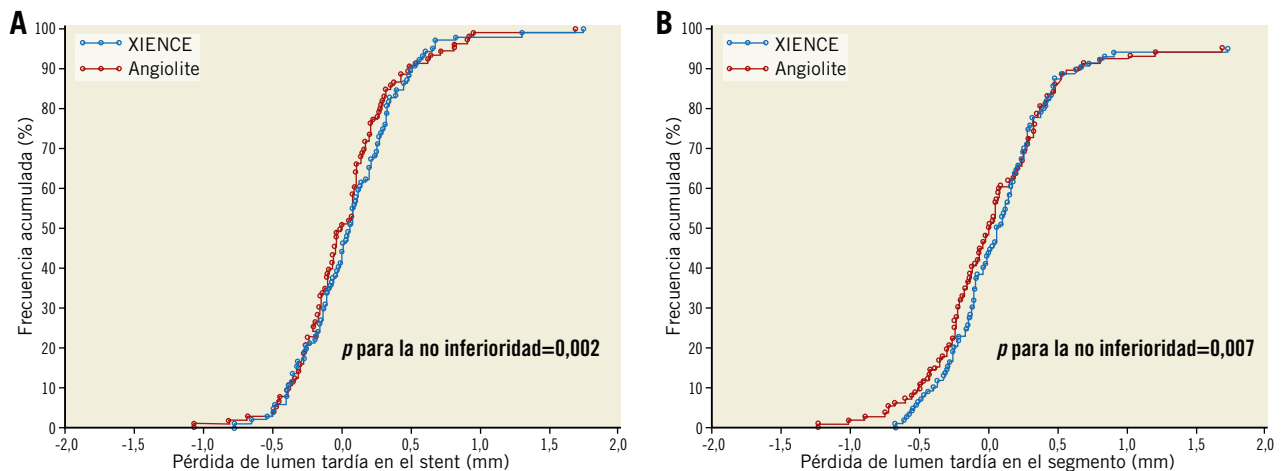


Figura 2. Curvas de distribución de frecuencias acumuladas. A) LLL en el stent. B) LLL en el segmento.

Tabla 1. Características angiográficas.

	SLE (N=113; L=153)	SLS (N=110; L=147)	valor de p
Número de lesiones por paciente	1,4±0,6	1,3±0,6	0,46
Número de stents por lesión	1,1±0,3	1,1±0,3	1,00
Arteria responsable			
LAD	62 (40,5)	67 (45,6)	0,11
LCX	40 (26,1)	37 (25,2)	
RCA	51 (33,3)	43 (29,3)	
Clasificación ACC/AHA			
A	33 (21,6)	22 (15,0)	0,14
B1	68 (44,4)	79 (53,7)	0,10
B2	47 (30,7)	32 (21,8)	0,08
C	5 (3,3)	14 (9,5)	0,03
Grado de flujo TIMI previa a la ICP			
0	6 (3,9)	6 (4,1)	0,11
1	6 (3,9)	0 (0,0)	
2	6 (3,9)	5 (3,4)	
3	135 (88,2)	136 (92,5)	
Trombo intracoronario	9 (5,9)	15 (10,2)	0,17
Calcificación grave	17 (11,1)	20 (13,6)	0,50
Lesión ulcerada	10 (6,5)	10 (6,8)	0,91
Bifurcación con rama lateral >2 mm	11 (7,2)	15 (10,2)	0,35
Longitud de la lesión, mm	17,7±8,1	17,5±6,7	0,81
Longitud total del stent, mm	22,1±9,7	22,2±7,9	0,92
% del diámetro de la estenosis	84,7±9,9	85,6±8,7	0,50
Colocación directa del stent	57 (37,2)	55 (37,4)	0,19
Aspiración de trombos	1 (0,7)	2 (1,4)	0,62
Citorreducción de lesiones	5 (3,3)	2 (1,4)	0,28
Predilatación	90 (58,8)	89 (60,5)	0,62
Diámetro del stent, mm	3,1±0,4	3,0±0,5	0,52
Longitud del stent, mm	20,2±7,0	20,6±5,6	0,57
Posdilatación	28 (18,3)	38 (25,9)	0,15
Necesidad de un segundo stent	14 (9,2)	15 (10,2)	0,74
Éxito del dispositivo*	153 (100,0)	146 (99,3)	0,98
Éxito de proceso [#]	152 (99,3)	146 (99,3)	0,99

Los datos se presentan como n (%) o media±DT. *Un paciente asignado al grupo de SLS alcanzó un diámetro residual de la estenosis del 30,5 % en un vaso calcificado no completamente predilatado. [#]Un paciente asignado al grupo de SLE tuvo dolor torácico recurrente durante el ingreso; la angiografía posterior reveló una estenosis significativa alejada del segmento objetivo, que se trató en consecuencia. SLE: stent liberador de everolimus; LAD: arteria descendente anterior izquierda; LCX: circunfleja izquierda; ICP: intervención coronaria percutánea; RCA: arteria coronaria derecha; SLS: stent liberador de sirolimus

SUBESTUDIO DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

En el subestudio de la TCO se incluyó a 88 pacientes (47 en el grupo de SLS y 41 en el grupo de SLE). No hubo diferencias relativas a las características iniciales entre grupos (**Tabla complementaria 6**). Los principales parámetros de la QCA en este subgrupo de pacientes fueron similares a los de la población general del estudio (**Tabla complementaria 7**).

Los principales resultados de la TCO se muestran en la **Tabla 3**. En el grupo de SLE, 10 597 de los struts (90,9 %) tenían un recubrimiento total, se observó una puntuación RUTTS >30 % en el 9,0 % de las secciones transversales analizadas y el 1,6 % de los struts tenían una aposición incompleta. En el grupo de SLS, 15 547 de los struts (89,6 %) tenían un recubrimiento total, la puntuación RUTTS >30 % se observó en el 9,9 % de las secciones transversales analizadas, y el 2,4 % de los struts mostraron una aposición incompleta. El grosor neointimal medio y la obstrucción del área neointimal fueron menores en el grupo de SLS.

RESULTADOS CLÍNICOS

Durante la hospitalización, no hubo diferencias en los resultados clínicos entre grupos. Se produjeron tres complicaciones importantes que prolongaron la estancia en el hospital: una trombosis del stent definitiva aguda en el grupo de SLE y dos bradiarritmias no relacionadas con el dispositivo en el grupo de SLS.

Al año, no hubo diferencias en los resultados entre grupos (**Figura 3, Tabla complementaria 8**). Once pacientes presentaron TLF (siete en el grupo de SLE y cuatro en el grupo de SLS). En el grupo de SLE, esto incluyó una muerte cardíaca a los siete meses causada por una parada cardíaca en casa, dos IM agudos (uno en las primeras 24 horas después de la ICP debido a una trombosis del stent y el otro a los 7,1 meses), así como cuatro TRL con indicación clínica. En el grupo de SLS se produjo un IM secundario a una trombosis definitiva del stent a los 7,4 meses y tres TLR de con indicación clínica. Además, se produjeron dos muertes no cardíacas (una secundaria a una necrosis colónica en el grupo de SLE y otra secundaria a una meningitis por estafilococos en el grupo de SLS) y nueve revascularizaciones de vasos no diana (tres en el grupo de SLE y seis en el grupo de SLS).

Se obtuvo seguimiento clínico final a los 24 meses en el 91,5 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes de ambos grupos habían suspendido el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) (el 21 % seguía con el TAPD en el grupo de SLE frente al 21,1 % en el grupo de SLS; p=0,96) (**Tabla complementaria 8**). En general, no hubo diferencias en los resultados entre grupos (TLF 7,6 % [3,3, 14,5] en el grupo de SLE frente a 7,1 % [2,9, 14,0] en el grupo de SLS; p=0,88). La medicación concomitante también fue comparable entre grupos durante el seguimiento (**Tabla complementaria 9**).

Discusión

El estudio ANGIOLITE es el primer ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado diseñado para evaluar la eficacia del nuevo SLS Angiolite de segunda generación. En comparación con el SLE XIENCE, el SLS pareció no ser inferior en los parámetros angiográficos de reestenosis. Desde el punto de vista clínico, se observaron pocos eventos en ambos grupos a los dos años de seguimiento.

La LLL en el stent se utiliza con frecuencia para cuantificar el grado de hiperplasia neointimal, ya que refleja la actividad biológica que se produce tras la implantación del stent. Es una medida sencilla, fácil de entender y bastante intuitiva, que se ha utilizado en varios ensayos controlados aleatorios para comparar la eficacia de diferentes tipos de SFA. Moreno et al¹² llegaron a la conclusión, mediante técnicas de metarregresión, de que el número de pacientes que es necesario tratar para reducir un TLR en comparación con un stent de metal no recubierto está relacionado con la pérdida tardía. En un reciente metaanálisis a nivel de paciente de siete ensayos clínicos aleatorios en los que participaron 2426 pacientes, Asano et al¹³ informaron de una

Tabla 2. Resultados de la angiografía coronaria cuantitativa.

		Total (N=180; L=210)	SLE (N=90; L=104)	SLS (N=90; L=106)	Diferencia [IC del 95 %] valor de p
Momento basal					
MLD, mm		0,93±0,40	0,98±0,41	0,88±0,38	0,10 [-0,01, 0,21] 0,06
RVD, mm		2,78±0,58	2,76±0,59	2,81±0,57	-0,05 [-0,22, 0,12] 0,57
%DS		66,80±12,4	64,80±12,8	68,70±11,7	-3,90 [-7,51, -0,29] 0,02
ICP posterior					
En el stent	MLD, mm	2,58±0,46	2,62±0,45	2,53±0,46	0,09 [-0,04, 0,22] 0,16
	RVD, mm	2,92±0,46	2,93±0,45	2,91±0,48	0,02 [-0,11, 0,16] 0,67
	%DS	11,80±6,4	10,60±6,3	12,90±6,4	-2,30 [-4,17, -0,43] 0,01
En el segmento	MLD, mm	2,34±0,45	2,38±0,46	2,30±0,43	0,08 [-0,05, 0,21] 0,17
	RVD, mm	2,90±0,50	2,93±0,50	2,87±0,51	0,06 [-0,09, 0,21] 0,39
	%DS	19,40±6,8	18,80±6,8	19,90±6,8	-1,10 [-3,10, 0,90] 0,24
	Ganancia aguda en el stent, mm	1,65±0,49	1,64±0,50	1,65±0,48	-0,01 [-0,15, 0,13] 0,84
Seguimiento					
En el stent	MLD, mm	2,52±0,50	2,54±0,53	2,49±0,47	0,05 [-0,10, 0,20] 0,48
	RVD, mm	2,86±0,47	2,87±0,46	2,85±0,47	0,02 [-0,12, 0,16] 0,72
	%DS	12,10±8,6	11,80±8,7	12,30±8,6	-0,50 [-3,05, 2,05] 0,68
En el segmento	MLD, mm	2,31±0,51	2,32±0,53	2,29±0,50	0,03 [-0,12, 0,18] 0,71
	RVD, mm	2,86±0,51	2,87±0,52	2,84±0,51	0,03 [-0,12, 0,18] 0,73
	%DS	19,30±9,9	19,30±10,2	19,30±9,6	0,00 [-2,91, 2,91] 0,99
Pérdida de lumen tardía	LLL intra-stent, mm	0,06±0,39	0,08±0,38	0,04±0,39	0,04 [-0,07, 0,15] 0,45*
	LLL intra-segmento, mm	0,03±0,41	0,06±0,38	0,00±0,44	0,06 [-0,06, 0,18] 0,30*
	Reestenosis binaria en el stent, n (%)	3 (1,4 %)	2 (1,9%)	1 (1,0%)	0,90 [-2,6, 4,8] 0,58
	Reestenosis binaria en el segmento, n (%)	7 (3,3%)	4 (4,4%)	3 (3,3%)	1,10 [-4,5, 6,8] 0,70

Los datos se presentan como media±DT o n (%). * Diferencia (IC del 95 %), valor de p para la no inferioridad: LLL en el stent: -0,04 [-0,15, 0,07], 0,002; LLL en el segmento: -0,06 [-0,18, 0,06], 0,007. DS: diámetro de la estenosis; SLE: stent liberador de everolimus; DLL: pérdida de lumen tardía; DLM: diámetro de lumen mínimo; DVR: diámetro del vaso de referencia; SLS: stent liberador de sirolimus

relación exponencial entre la LLL en el stent y la incidencia de TRL a los dos años.

La QCA proporcionó valores medios de LLL muy bajos, especialmente en las mediciones obtenidas en el segmento que podrían estar relacionadas con la remodelación positiva del vaso tras la implantación del stent. En el segmento con stent, la media de

la LLL en el grupo de SLS Angiolite fue similar a la obtenida en el ensayo ANCHOR⁸ (0,04±0,36 mm frente a 0,07±0,37 mm). La media de la LLL en el grupo SLE también fue muy baja, en concordancia con los valores reportados en otros ensayos¹⁴⁻¹⁶. En general, los valores de LLL notificados en los SFA de la generación actual están por debajo de un umbral de 0,20 mm. En el ensayo BIOFLOW-II¹⁵,

Tabla 3. Resultados de la tomografía de coherencia óptica.

		Total	SLE	SLS	valor de p
Pacientes analizados		88 (100,0)	41 (46,6)	47 (53,4)	
Stents analizados		96 (100,0)	44 (45,8)	52 (54,2)	
Secciones transversales analizadas		3.309 (100,0)	1.411 (42,6)	1.898 (57,4)	
Análisis del strut	Struts analizables	29.008	11.660	17.348	
	Struts con recubrimiento	26.144 (90,1)	10.597 (90,9)	15.547 (89,6)	<0,01
	Struts sin recubrimiento	2.266 (7,8)	877 (7,5)	1.389 (8,0)	0,13
	Aposición incompleta del strut	598 (2,1)	186 (1,6)	412 (2,4)	<0,01
	Sección transversal con RUTTS >30 %	314 (9,5)	127 (9,0)	187 (9,9)	0,41
Análisis del stent	Grosor neointimal, µm	78,2±88	86,4±91	72,1±86	<0,01
	Área luminal, mm ²	6,6±2,5	6,6±2,6	6,5±2,5	0,23
	Área del stent, mm ²	7,1±2,4	7,3±2,4	6,9±2,3	<0,01
	Área de obstrucción neointimal, mm ²	0,5±1,0	0,7±0,9	0,4±1,0	<0,01

Los datos se presentan como n (%) o media±DT. SLE: stent liberador de everolimus; RUTTS: tasa de struts sin recubrimiento con respecto al número total de struts; SLS: stent liberador de sirolimus

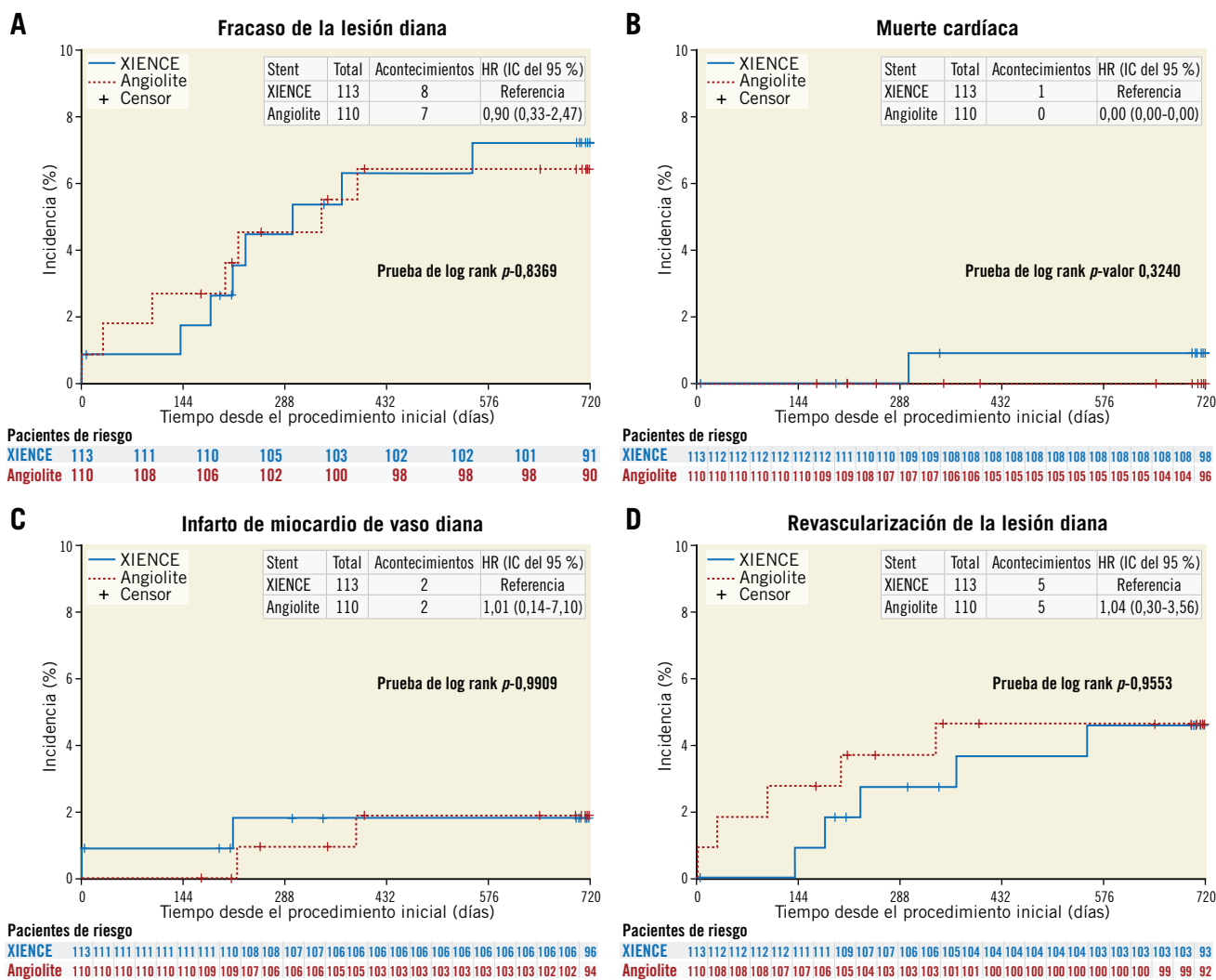


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier. A) TLF. B) Muerte cardíaca. C) Infarto de miocardio del vaso diana. D) TLR.

se comparó el SLE con el SLS con liberación de fármaco de polímero biodegradable, mostrando una LLL en el stent similar entre grupos ($0,10 \pm 0,32$ mm frente a $0,11 \pm 0,29$ mm, respectivamente). El ensayo PRISON IV también mostró una LLL muy baja en el grupo de XIENCE ($0,07 \pm 0,46$ mm)¹⁶. Por último, el LLL del stent Resolute™ (Medtronic, Minneapolis, MN, EE. UU.) también fue muy bajo ($0,14 \pm 0,37$ mm) en el ensayo PIONEER¹⁷. Las variaciones en los valores del LLL entre ensayos pueden estar relacionadas con la variabilidad de los análisis del laboratorio central y el momento distinto del seguimiento angiográfico (6 frente a 9 meses). Cuando se utiliza el SFA, se suele observar una amplia DT de LLL. La importante supresión de la proliferación neointimal (con valores de LLL cercanos a 0) conduce a una amplia DT inducida para las pocas reestenosis que pueden producirse. Además, tras la implantación de un stent de metal no recubierto, la LLL suele mostrar una distribución normal, a diferencia de la que se produce tras la implantación de un SFA, que suele ser anómala¹⁸. En este caso, la comparación de las medianas podría ser más precisa. Sin embargo, por razones históricas y de comparabilidad con las generaciones anteriores de stents, los ensayos actuales de SFA siguen utilizando la media±DT para las comparaciones de la LLL. En general, la LLL de los stents coronarios de metal reflejó la capacidad de prevenir la proliferación

neointimal, ya que la estructura metálica del dispositivo impedía las remodelaciones constrictivas temprana y tardía. Sin embargo, en la era de los SFA de primera generación, la erradicación de la proliferación neointimal se relacionó con acontecimientos tardíos como la trombosis del stent⁵. Por lo tanto, el análisis de la LLL representa un sustituto de la eficacia antirreestenótica, pero podría no ser suficiente para discernir la calidad del proceso de curación como parámetro de la seguridad del dispositivo. Para ello, puede ser útil el uso concomitante de técnicas de imagen como la TCO. De hecho, un LLL muy bajo puede reflejar un proceso de curación incompleto con struts sin recubrimiento y mal expuestos, que solo se observa en la TCO¹⁹. Por lo tanto, los hallazgos del actual subestudio de TCO son tranquilizadores y apoyan el buen perfil de seguridad del SLS Angiolite. En el estudio ANCHOR⁸ anterior, el proceso de curación del SLS Angiolite se evaluó mediante TCO a los tres y seis meses de su implantación. A los tres meses, la cobertura de los pilares era evidente en el 86,3 % de los mismos y la tasa de aposición incompleta era del 1,3 %. En consonancia con estos datos, el subestudio de TCO del ensayo ANGIOLITE corroboró un alto grado de cobertura de los struts de SLS a los seis meses (casi el 90 %) con una baja tasa de aposición incompleta.

Desde el punto de vista clínico, el número de acontecimientos a los dos años fue muy bajo en ambos grupos, lo que refleja un buen rendimiento clínico sin la aparición de acontecimientos de recuperación tardía tras la interrupción del DAPT.

Limitaciones del estudio

Hay que tener en cuenta varias advertencias del estudio ANGIOLITE. En primer lugar, el estudio se diseñó para evaluar la eficacia en términos de LLL y, por lo tanto, el tamaño de la muestra es demasiado pequeño para sacar conclusiones sobre los eventos clínicos. En segundo lugar, excluimos a los pacientes con enfermedad del tronco coronario izquierdo, IM con elevación de segmento ST Killip III-IV u oclusión crónica total, por lo que las conclusiones no se pueden aplicar a estos grupos específicos. En tercer lugar, se realizó una TCO en cinco centros preseleccionados. Sin embargo, las características basales y los resultados de los pacientes incluidos en la cohorte con TCO fueron similares a los de la cohorte sin TCO (**Tabla complementaria 10**). Además, la TCO solo se realizó en el seguimiento angiográfico a los seis meses. Por lo tanto, no podemos discernir si la aposición incompleta del stent observada en el seguimiento también estaba presente en el momento basal. Por último, para confirmar los resultados de este estudio se necesita un ensayo a gran escala que tenga en cuenta los eventos clínicos y un seguimiento más prolongado.

Conclusiones

En conclusión, este primer ensayo aleatorio con un SLS nuevo de cromo-cobalto con un polímero bioestable duradero a base de fluoroacrilato ha demostrado no ser inferior al SLE de segunda generación de referencia en lo relativo a los parámetros angiográficos de reestenosis.

Impacto en la práctica diaria

Los resultados angiográficos y la cobertura neointimal del novedoso SLS Angiolite parecen ser comparables a los del SLE de referencia en un amplio espectro de pacientes con enfermedades coronarias. El SLS Angiolite puede incorporarse como una buena opción en el arsenal terapéutico del cardiólogo intervencionista.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Ana Serrador por su labor como supervisora del laboratorio central. También agradecemos a José Montes, de Effic SL, su trabajo en la base de datos y el análisis estadístico.

Financiación

El ensayo fue diseñado por los investigadores principales y recibió una subvención sin restricciones de Cardiva 2. Effic SL se encargó de la gestión del estudio, el seguimiento de los datos y el análisis estadístico. El proveedor de la subvención no participó en la realización del ensayo, la gestión de los datos, el análisis de los datos ni la redacción del manuscrito, y tampoco participó en la decisión de presentar el manuscrito para su publicación. Los investigadores principales tuvieron pleno acceso a los datos del estudio. El autor correspondiente fue el responsable de la decisión de presentar el informe para su publicación.

Declaración de conflicto de intereses

J. Moreu ha recibido honorarios de Biosensors, Boston, Cardiva, Edwards Lifesciences y Medtronic. R. Moreno-Gómez ha recibido honorarios de Abbott, Astra, Amgen, Bayer, Biosensors, Biotronik, Boston, Cardiva, Daiichi Sankyo y Medtronic. A. Pérez de Prado informa que ha recibido subvenciones y honorarios personales de iVascular, honorarios personales de Boston Scientific, Cardiva y Terumo, subvenciones de Abbott, subvenciones y honorarios personales de AstraZeneca y subvenciones de Medtronic, durante la realización del estudio. Los demás autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Bibliografía

- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315-23.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221-31.
- Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation.* 2007;115:1440-55.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124:e574-651.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalesik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation.* 2004;109:701-5.
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabaté M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:1393-402.
- Estevez-Loureiro R, Pérez de Prado A, Pérez-Martínez C, Cuellas-Ramon C, Regueiro-Purrinos M, Gonzalo-Orden JM, Lopez-Benito M, Molina-Crisol M, Duocastella-Codina L, Fernandez-Vazquez F. Safety and Efficacy of New Sirolimus-eluting Stent Models in a Preclinical Study. *Rev Esp Cardiol (ed. inglesa).* 2015;68:1118-24.
- Puri R, Otaegui I, Sabaté M, Serra-Peñaranda A, Puigfel M, Perez de Prado A, Nombela-Franco L, de la Torre Hernandez JM, Ortas Nadal R, Iniguez-Romo A, Jiménez G, Fernandez-Vazquez F, Cuellas-Ramon C, Gonzalo N, Alfonso Jiménez Diaz V, Duocastella L, Molina M, Amoros M, Perez I, Barria Perez A, Pelletier Beaumont E, Nicholls SJ, Garcia Del Blanco B, Rodés-Cabau J. Three- and 6-month optical coherence tomographic surveillance following percutaneous coronary intervention with the Angiolite® drug-eluting stent: The ANCHOR study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91: 435-43.
- 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.

10. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, Zeiher A, Grube E, Haase J, Thuesen L, Hamm C, Otto-Terlouw PC. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention*. 2005;1:58-65.
11. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, Richardt G, Wiemer M, Carrié D, Thuesen L, Boone E, Miquel-Herbert K, Daemen J. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2006;2:286-94.
12. Moreno R, Fernandez C, Sanchez-Recalde A, Galeote G, Calvo L, Alfonso F, Hernandez R, Sánchez-Aquino R, Angiolillo DJ, Villarreal S, Macaya C, Lopez-Sendon JL. Clinical impact of in-stent late loss after drug-eluting coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2007;28:1583-91.
13. Asano T, Serruys PW, Collet C, Miyazaki Y, Takahashi K, Chichareon P, Katagiri Y, Modolo R, Tenekcioglu E, Morel MA, Garg S, Wykrzykowska J, Piek JJ, Sabate M, Morice MC, Chevalier B, Windecker S, Onuma Y. Angiographic late lumen loss revisited: impact on long-term target lesion revascularization. *Eur Heart J*. 2018;39:3381-9.
14. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Mahaffey KW, Cutlip DE, Fitzgerald PJ, Sood P, Su X, Lansky AJ, SPIRIT III Investigators. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:1903-13.
15. Windecker S, Haude M, Neumann FJ, Stangl K, Witzensichler B, Slagboom T, Sabaté M, Goicolea J, Barragan P, Cook S, Piot C, Richardt G, Merkely B, Schneider H, Bilger J, Erne P, Waksman R, Zaugg S, Jüni P, Lefèvre T. Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: results of the randomized BIOFLOW-II trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001441.
16. Teuwen K, van der Schaaf RJ, Adriaenssens T, Koolen JJ, Smits PC, Henriques JP, Vermeersch PH, Tjon Joe Gin RM, Schölzel BE, Kelder JC, Tijssen JG, Agostoni P, Suttrop MJ. 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*. 2017;10:133-43.
17. Von Birgelen C, Asano T, Amoroso G, Aminian A, Brugaletta S, Vrolix M, Hernandez-Antolín R, van de Harst P, Iñiguez A, Janssens L, Smits PC, Wykrzykowska JJ, Ribeiro VG, Pereira H, da Silva PC, Piek JJ, Onuma Y, Serruys PW, Sabaté M. First-in-man randomised comparison of the BuMA Supreme biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus a durable polymer zotarolimus-eluting coronary stent: the PIONEER trial. *EuroIntervention*. 2018;13:2026-35.
18. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Goicolea J, Bañuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernández C, Fernández-Avilés F, Macaya C; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous

coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.

19. Matsumoto D, Shite J, Shinke T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, Sawada T, Paredes OL, Hirata K, Yokoyama M. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2007;28:961-7.

Datos complementarios

Anexo complementario 1. Descripción del stent Angiolite.

Anexo complementario 2. Criterios de elegibilidad para el ensayo ANGIOLITE.

Anexo complementario 3. Definiciones de los criterios de valoración clínicos y angiográficos.

Anexo complementario 4. Evaluación de QCA y TCO.

Figura complementaria 1. Impacto del diseño en zigzag en la deformación del stent.

Figura complementaria 2. Impacto del fluoroacrilato en el crecimiento de las células endoteliales y del músculo liso.

Figura complementaria 3. Integridad del stent Angiolite.

Figura complementaria 4. Integridad del stent XIENCE y del stent Onyx.

Figura complementaria 5. Características del SFA Angiolite.

Figura complementaria 6. Curvas de distribución de frecuencias acumuladas de MLD antes de la intervención, después de la intervención y en el seguimiento.

Tabla complementaria 1. Características técnicas del stent Angiolite.

Tabla complementaria 2. Características técnicas del stent XIENCE.

Tabla complementaria 3. Centros e investigadores que participan en el estudio.

Tabla complementaria 4. Lista de las comités y sus miembros.

Tabla complementaria 5. Características iniciales del ensayo ANGIOLITE.

Tabla complementaria 6. Subgrupo TCO: características clínicas.

Tabla complementaria 7. Subgrupo TCO: Resultados de la QCA.

Tabla complementaria 8. Resultados clínicos a los 12 y 24 meses.

Tabla complementaria 9. Medicación concomitante durante el estudio.

Tabla complementaria 10. Características clínicas entre los grupos con TCO y sin TCO.

Los datos complementarios están publicados en línea en:

<https://eurointervention.pconline.com/>

doi/10.4244/EIJ-D-19-00206

