

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Intervencionismo coronario percutáneo para las placas vulnerables de aterosclerosis coronaria



Gregg W. Stone, MD,^{a,b} Akiko Maehara, MD,^{b,c} Ziad A. Ali, MD, DPHIL,^{b,c} Claes Held, MD, PHD,^d Mitsunaki Matsumura, BS,^b Lars Kjølner-Hansen, MD, DMSc,^e Hans Erik Bøtker, MD, PHD, DMSc,^f Michael Maeng, MD, PHD,^f Thomas Engstrøm, MD, PHD,^g Rune Wiseth, MD, PHD,^h Jonas Persson, MD, PHD,ⁱ Thor Trovik, MD, PHD,^j Ulf Jensen, MD, PHD,^k Stefan K. James, MD, PHD,^d Gary S. Mintz, MD,^b Ovidiu Dressler, MD,^b Aaron Crowley, MA,^b Ori Ben-Yehuda, MD,^{b,l} David Erlinge, MD, PHD,^m por los investigadores del estudio PROSPECT ABSORB

RESUMEN

ANTECEDENTES Los síndromes coronarios agudos aparecen la mayoría de las veces como consecuencia de la trombosis en ateromas coronarios ricos en lípidos que tienen una gran carga de placa, a pesar de un aspecto angiográfico leve.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo examinar los resultados de la intervención coronaria percutánea (ICP) de placas vulnerables no limitantes del flujo.

MÉTODOS Se obtuvieron imágenes de los tres vasos con una combinación de ecografía intravascular (IVUS) y espectroscopia en el infrarrojo cercano (NIRS) mediante catéter tras una ICP satisfactoria de todas las lesiones coronarias limitantes del flujo, en un total de 898 pacientes que presentaban un infarto de miocardio (IM). Los pacientes con una estenosis no obstructiva en la coronariografía para la que no se había optado por una ICP, pero con una carga de placa en la IVUS de $\geq 65\%$, fueron aleatorizados al tratamiento de la lesión con un armazón vascular bioabsorbible (AVB) más el tratamiento médico según las guías (TMSG) o al TMSG solo. La variable de valoración principal de la efectividad, para la que se dispuso de poder estadístico para el análisis, fue el área luminal mínima (ALM) obtenida en la IVUS en un seguimiento de 25 meses realizado según el protocolo. La variable de valoración principal de la seguridad (sin poder estadístico para el análisis) fue el fallo de la lesión diana aleatorizada (muerte de causa cardíaca, IM relacionado con el vaso diana o revascularización de la lesión diana por razones clínicas) a los 24 meses. La variable de valoración secundaria de la efectividad (sin poder estadístico para el análisis) fueron los eventos adversos cardíacos mayores relacionados con la lesión (muerte de causa cardíaca, IM, angina inestable o angina progresiva) en el último seguimiento realizado.

RESULTADOS Se incluyó en la asignación aleatoria a un total de 182 pacientes (93 AVB, 89 TMSG solo) en 15 centros de estudio. La mediana de la estenosis del diámetro angiográfico de las lesiones aleatorizadas fue del 41,6%; en la exploración de espectroscopia en el infrarrojo cercano-IVUS, la mediana de carga de la placa fue del 73,7%, la mediana del ALM fue de 2,9 mm² y la mediana del contenido lipídico máximo de la placa fue del 33,4%. Se llevó a cabo un seguimiento angiográfico a los 25 meses en 167 pacientes (91,8%), y la mediana de seguimiento clínico fue de 4,1 años. El ALM en el seguimiento en las lesiones tratadas con un AVB fue de $6,9 \pm 2,6$ mm² en comparación con $3,0 \pm 1,0$ mm² en las lesiones tratadas con TMSG solo (diferencia de media de mínimos cuadrados: 3,9 mm²; intervalo



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

De ^aThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^bCardiovascular Research Foundation, Nueva York, Nueva York; ^cNew York-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York; ^dUppsala University y Uppsala Clinical Research, Uppsala, Suecia; ^eZealand

de confianza del 95%: 3,3 a 4,5; $p < 0,0001$). Se produjo un fallo de la lesión diana a los 24 meses en unos porcentajes de pacientes similares en los tratados con un AVB y los tratados con TMSG solo (4,3% frente a 4,5%; $p = 0,96$). Se produjeron eventos adversos cardiacos mayores relacionados con la lesión aleatorizada en un 4,3% de los pacientes tratados con un AVB en comparación con un 10,7% de los tratados con TMSG solo (*odds ratio*: 0,38; intervalo de confianza del 95%: 0,11 a 1,28, $p = 0,12$).

CONCLUSIONES La ICP de lesiones angiográficamente leves con una gran carga de placa resultó segura, aumentó sustancialmente el ALM en el seguimiento y se asoció a un resultado clínico favorable a largo plazo, lo cual justifica la realización de un ensayo aleatorizado con el poder estadístico suficiente. (PROSPECT ABSORB [Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree II Combined with a Randomized, Controlled, Intervention Trial]; NCT02171065) (J Am Coll Cardiol 2020;76:2289-301) © 2020 American College of Cardiology Foundation.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) se producen la mayor parte de las veces como resultado de una trombosis de lesiones arteriales coronarias que tienen un aspecto angiográfico leve pero cuyo examen anatomopatológico muestra el contenido de una gran carga de placa (CP) con un núcleo necrótico rico en lípidos y organizados, que está separado de la luz por una cubierta fibrosa fina (1). Estos fibroateromas con una cubierta fina ponen a los pacientes en riesgo de sufrir una futura angina inestable, infarto agudo de miocardio (IM) o muerte de causa cardiaca, y se les ha dado el nombre de placas vulnerables (2-5). A pesar de su aspecto angiográfico benigno, las características morfológicas de alto riesgo de las placas vulnerables pueden identificarse con varias modalidades de imagen invasivas y no invasivas, cuya presencia anuncia un aumento específico de la lesión y a nivel del paciente del riesgo de futuros eventos adversos cardiacos mayores (MACE) a pesar de un tratamiento intensivo con el tratamiento médico según las guías (TMSG) (4-9). Sin embargo, no se sabe si la revascularización profiláctica de las placas vulnerables no limitantes del flujo puede mejorar o no el pronóstico de los pacientes.

Experimentalmente, así como en estudios de observación en el ser humano, el tratamiento percutáneo de los fibroateromas con *stents* metálicos o con armazones vasculares bioabsorbibles (AVB) da lugar a una hiperplasia

de neointima que produce un engrosamiento efectivo de la cubierta fibrosa y una normalización de la tensión en la pared (10-14). Por consiguiente, una intervención coronaria percutánea (ICP) podría aportar una falta de progresión de la aterosclerosis y una ausencia de eventos clínicos derivados de la lesión de placa vulnerable (15-19). Sin embargo, teóricamente, el tratamiento de estas lesiones con una *stent* o un armazón puede dar lugar a complicaciones derivadas de la ruptura de la cubierta fibrosa (por ejemplo, IM agudo por embolización distal del núcleo rico en lípidos) y el deterioro de la endotelización puede aumentar la tasa de trombosis del dispositivo, en especial en presencia de un SCA protrombótico (20,21). La reestenosis después de una ICP en lesiones no isquémicas leves puede dar lugar también a una angina sintomática o un IM, que tal vez de otro modo no se hubieran producido. A este respecto, hasta donde nosotros sabemos, no se ha realizado hasta el momento ningún estudio aleatorizado en el que se haya evaluado la seguridad y la efectividad del implante profiláctico de *stents* para hacer pasar las placas vulnerables leves a un estado pasivo. Así pues, llevamos a cabo el presente ensayo aleatorizado piloto del trata-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ALM = área luminal mínima
- AVB = armazones vasculares bioabsorbibles
- CP = carga de placa
- ED = estenosis del diámetro
- FLD = fallo de la lesión diana
- IC = intervalo de confianza
- ICP = intervención coronaria percutánea
- iFR = índice instantáneo en el periodo libre de ondas
- IM = infarto de miocardio
- IVUS = ecografía intravascular
- LCBI = índice de carga del núcleo lipídico
- MACE = eventos adversos cardiacos mayores
- NIRS = espectroscopia en el infrarrojo cercano
- OR = *odds ratio*
- RFF = reserva de flujo fraccional
- SCA = síndromes coronarios agudos
- TMSG = tratamiento médico según las guías

University Hospital, Roskilde, Dinamarca; ^fAarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; ^gUniversity of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ^hSt. Olavs Hospital, Trondheim University Hospital, Trondheim, Noruega; ⁱDanderyd Hospital, Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia; ^jUniversity Hospital of North Norway, Tromsø, Noruega; ^kSödersjukhuset AB, Estocolmo, Suecia; ^lUniversity of California San Diego, San Diego, California; y ^mClinical Sciences, Lund University, Lund, Suecia. James Goldstein, MD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. P.K. Shah, MD, fue Editor Jefe Invitado para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 17 de agosto de 2020; original revisado recibido el 14 de septiembre de 2020, aceptado el 14 de septiembre de 2020.

miento con ICP de placas vulnerables para que los resultados obtenidos sirvieran de información para un futuro estudio a gran escala con fines de registro.

MÉTODOS

DISEÑO Y SUPERVISIÓN DEL ESTUDIO. El estudio PROSPECT ABSORB fue un ensayo clínico multicéntrico, ciego simple, aleatorizado y controlado con un tratamiento activo, que formó parte del estudio de evolución natural PROSPECT II (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree II*) (NCT02171065), cuyos resultados se presentarán por separado. Se reclutó a los pacientes en hospitales universitarios y locales de 3 países escandinavos (Dinamarca, Suecia y Noruega). El ensayo fue un estudio promovido por los investigadores y llevado a cabo conjuntamente por 2 organizaciones de investigación académicas. En el **Suplemento, apéndice** pueden consultarse la organización del estudio y los centros participantes. El protocolo fue diseñado por los investigadores principales y el comité directivo. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de cada uno de los países participantes. Los investigadores principales tuvieron acceso a los datos sin restricciones, elaboraron el manuscrito y avalan la exactitud y completitud de los datos presentados.

PACIENTES, ASIGNACIÓN ALEATORIA Y ENMASCARAMIENTO. Se reclutó para el estudio PROSPECT II a pacientes con un cuadro reciente de IM con elevación del segmento ST o de IM sin elevación del segmento ST y con troponina positiva, a los que se practicó una ICP (véase la lista completa de los criterios de inclusión y exclusión en el **Suplemento, tabla 1**). Tras una ICP satisfactoria de todas las lesiones responsables del SCA y otras lesiones angiográficamente graves o causantes de isquemia (según lo identificado mediante la reserva de flujo fraccional [RFF] o el índice instantáneo en el periodo libre de ondas [iFR]), se obtuvieron imágenes intravasculares de los 3 vasos para examinar la parte proximal de 6 a 10 cm de cada arteria coronaria, con una combinación de ecografía intravascular (IVUS) y espectroscopia en el infrarrojo cercano (NIRS) mediante catéter (sistema del modelo TVC-MC8 con un catéter de calibre 3,2 F de 40 Mhz, Infraredx, Burlington, Massachusetts, Estados Unidos). El operador pudo visualizar las imágenes de IVUS en escala de grises, pero se le ocultaron electrónicamente los datos de NIRS relativos a la distribución y gravedad del depósito lipídico. A continuación se examinó a los pacientes seleccionados para su posible inclusión en la aleatorización del estudio PROSPECT ABSORB (**Suplemento, tabla 2**). Los pacientes fueron considerados aptos para la aleatorización si tenían 1 lesión (o varias) con una estenosis del diámetro (ED) estimada visualmente de

< 70% y no se había optado por una ICP (se requería una RFF o iFR negativos si la ED era > 40%), pero había una CP en la IVUS de $\geq 65\%$. Se eligió el umbral de CP de un 65% en la IVUS para definir la placa vulnerable debido a que en el primer estudio PROSPECT, un valor de CP $\geq 70\%$ según la evaluación del laboratorio central de cateterismo fue el predictor independiente más potente de los eventos posteriores relacionados con la lesión (5), y en el laboratorio central de IVUS se observó que los centros de estudio tendían a infravalorar las determinaciones de la CP. Además, las lesiones aptas para el estudio debían tener un diámetro del vaso de referencia evaluado visualmente de entre 2,5 y 4,0 mm y una longitud ≤ 50 mm. Si se identificaban 2 o más lesiones aptas para la inclusión, se recomendaba elegir la lesión más proximal en el árbol coronario y que irrigaba la mayor cantidad de tejido miocárdico. Se identificó como tal esa lesión antes de la asignación aleatoria. A continuación, los pacientes con lesiones aptas para el estudio fueron aleatorizados en una relación 1:1 para ser tratados con el AVB Absorb (Abbott Vascular, Santa Clara, California, Estados Unidos) más TMSG o con el TMSG solo, con el empleo de tamaños de bloque aleatorios estratificados según el centro. Para este estudio, se optó por el empleo de AVB en vez de *stents* farmacológicos metálicos, debido a la posibilidad de que causen un engrosamiento de la cubierta fibrosa y normalicen la tensión en la pared; a sus propiedades mecánicas aceptables en las placas no calcificadas, ricas en lípidos y no obstructivas; y a su no permanencia (11-14).

IMPLANTE DEL ARMAZÓN. En los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con AVB, el protocolo recomendaba lo siguiente: 1) una predilatación apropiada de la lesión diana con un balón no deformable de un diámetro elegido mediante la IVUS para que correspondiera a la dimensión de la luz del vaso de referencia; 2) un tamaño apropiado del armazón después de la inyección intracoronaria de nitroglicerina según lo indicado por la exploración de imagen con una técnica de despliegue estándar del AVB; y 3) una posdilatación obligatoria a una presión alta (> 16 atm) con un balón no deformable de un diámetro $\leq 0,5$ mm mayor que el diámetro nominal del armazón, con objeto de asegurar una estenosis residual final < 10% y una aposición completa del armazón en la IVUS.

MEDICACIONES Y SEGUIMIENTO. Se administraron fármacos antiagregantes plaquetarios antes y después de la intervención y un TMSG según la práctica habitual y lo indicado en las guías. Se realizó un seguimiento a los 30 días, 6 meses y una vez al año a partir de entonces (que se mantiene a lo largo de 15 años). En los pacientes incluidos en la aleatorización se llevó a cabo también un seguimiento angiográfico ordinario a los 25 meses (con

un margen de entre 24,5 y 28 meses) (separado de la visita clínica de los 24 meses [± 14 días]), y en ese momento debía repetirse la exploración de imagen de los 3 vasos mediante IVUS-NIRS intravascular. Si la exploración de imagen intravascular se realizaba antes de los 25 meses y la lesión aleatorizada tenía una ED de $\geq 50\%$, presentaba una ulceración o trombosis de nueva aparición, o requería revascularización coronaria, se aceptó dicha exploración de imagen de la lesión (antes de la revascularización) como criterio de cualificación. En los pacientes en los que no se llevó a cabo una exploración de imagen de seguimiento ordinaria a los 25 meses y que no presentaron una estenosis progresiva ni eventos derivados de las lesiones aleatorizadas, se tomó como criterio de cualificación la exploración de imagen de seguimiento obtenida a partir de los 12 meses. Por último, en los pacientes con múltiples exploraciones de imagen de seguimiento sin revascularización, se utilizó la última evaluación de cualificación más próxima a la ventana de seguimiento angiográfico de 25 meses del protocolo. El enmascaramiento para el diseño ciego del ensayo se retiró después de que el último paciente hubiera pasado por la ventana de seguimiento angiográfico de los 25 meses.

ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES Y CLASIFICACIÓN DE LOS EVENTOS. Se realizaron análisis independientes de las exploraciones de coronariografía, IVUS y NIRS en el laboratorio central. Los análisis angiográficos estándares se realizaron mediante un algoritmo de detección automática de bordes (QAngio XA 7.3, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Países Bajos). Los análisis de la IVUS se realizaron con el empleo del programa informático CASS IntraVascular 2.1 (Pie Medical Imaging, Maastricht, Países Bajos). La CP se definió como (área del vaso - área de la luz)/área del vaso. El laboratorio central determinó los bordes de la lesión aleatorizada en función de la presencia de una CP del 40%. Se determinó el índice de carga del núcleo lipídico (LCBI) mediante la NIRS como la fracción de píxeles con una probabilidad de lípido de $> 0,6$ dividida por el total de píxeles analizables en la región de interés, multiplicado por 1000. El $\text{máxLCBI}_{4\text{mm}}$ se definió como el valor máximo de LCBI en cualquier segmento de 4 mm de toda la lesión, presentado en una escala de 0 (ausencia de contenido lipídico) a 1000 (100% de contenido lipídico).

Los MACE fueron validados («adjudicados») por un comité de eventos clínicos independiente, que examinó la documentación original. A continuación, el comité de eventos clínicos y los laboratorios centrales se reunieron para determinar si los eventos adjudicados podían atribuirse a: 1) lesiones culpables tratadas inicialmente (es decir, debidas a trombosis del *stent*, reestenosis o nuevas estenosis de ramas laterales del *ostium* enjauladas); 2) lesiones no culpables no tratadas inicialmente que

suelen progresar a lo largo del tiempo (incluidas las lesiones no culpables aleatorizadas asignadas al grupo de TMSG solo); o 3) la lesión no culpable aleatorizada que había sido tratada con un AVB. Estas decisiones se tomaron tomando como base el examen de los cambios surgidos entre la coronariografía de la situación inicial y las del seguimiento (evento) en el contexto de la información relativa al evento clínico. Los eventos que no pudieron atribuirse de manera definitiva a un lugar coronario culpable o a un lugar no culpable (generalmente a causa de la ausencia de coronariografía de seguimiento en el momento en el que se produjo el evento) se consideraron de origen indeterminado. Un comité de vigilancia de la seguridad y los datos examinó periódicamente los datos de resultados y recomendó en todos los casos que se continuara el estudio sin modificaciones.

OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN. El objetivo principal del ensayo aleatorizado PROSPECT ABSORB fue determinar si el AVB Absorb permite aumentar de manera segura las dimensiones de la luz en las lesiones de alto riesgo que angiográficamente no son obstructivas, con una CP $\geq 65\%$ determinada mediante IVUS en el centro de estudio (lo cual equivale aproximadamente a lesiones con una CP $\geq 70\%$ en la determinación realizada en el laboratorio central). La variable de valoración principal de la efectividad fue, pues, el área luminal mínima (ALM) medida en la IVUS de seguimiento, para la que se evaluó la superioridad del tratamiento con AVB en comparación con el TMSG solo. Esta fue la única variable de valoración para la que se dispuso de poder estadístico suficiente para evaluar la hipótesis. Para el análisis principal, el ALM en el seguimiento se evaluó en el lugar de determinación del ALM inicial en cada lesión. En un análisis secundario, el ALM en el seguimiento se evaluó en la totalidad del segmento de lesión aleatorizado, incluidos los márgenes de 5 mm proximal y distal. La variable de valoración principal de la seguridad (sin poder estadístico) fue el fallo de la lesión diana (FLD) aleatorizada (combinación de la muerte de causa cardíaca, el IM relacionado con el vaso diana y la revascularización de la lesión diana por razones clínicas) a los 24 meses (antes del seguimiento angiográfico ordinario). Se especificaron *a priori* numerosas variables de valoración secundarias clínicas y de exploraciones de imagen, sin poder estadístico (Suplemento, tabla 3), la principal de las cuales en cuanto a la efectividad clínica fue la tasa de MACE relacionados con la lesión aleatorizada, consistente en la combinación de la muerte de causa cardíaca, el IM y la angina inestable o la angina progresiva que requiriera revascularización o mostrara una progresión rápida de la lesión, en el último seguimiento realizado. En el Suplemento, tabla 4 se presentan las definiciones de los principales criterios de valoración.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. La variable de valoración principal de la efectividad consistente en el ALM en el seguimiento realizado a los 25 meses se evalúa con un análisis de covarianza, ajustado respecto al ALM inicial. Partiendo del supuesto de una desviación estándar de 1,60 mm² en cada grupo (basándose en los datos del estudio PROSPECT en lesiones no culpables con un CP de $\geq 70\%$), con 140 lesiones evaluables, el ensayo habría tenido un poder estadístico del 80% y 99% para detectar una diferencia absoluta entre los grupos de 0,75 mm² y 1,15 mm², respectivamente, en un análisis con un valor de alfa bilateral de 0,05.

Las variables cualitativas se compararon con la prueba de χ^2 o con la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas de distribución normal según lo determinado por la prueba de Shapiro-Wilk se compararon con la prueba de t de Student. Los datos continuos de distribución no normal se compararon con la prueba no paramé-

trica de suma de rangos de Wilcoxon. Se crearon las curvas de supervivencia de variables de tiempo hasta el evento con el empleo de estimaciones de Kaplan-Meier. Dado que no se cumplió el supuesto de riesgos proporcionales para la relación entre el máxLCBI_{4mm} y los MACE, las variables de tiempo hasta el evento se analizaron con una regresión logística con un ajuste respecto al período de tiempo en riesgo (se incluyó el logaritmo del tiempo en riesgo como término de compensación). Se determinaron los valores de *odds ratio* (OR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Para las pruebas de superioridad, se consideró significativo un valor de p bilateral $< 0,05$.

Todos los análisis principales se llevaron a cabo en la población de análisis por intención de tratar, formada por la totalidad de los pacientes incluidos en la asignación aleatoria, con independencia del tratamiento que hubieran recibido. Se realizó también un análisis secundario en la cohorte de análisis por protocolo, definida como la formada por los pacientes incluidos en la asignación aleatoria que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión y que fueron tratados según lo establecido por la aleatorización sin ninguna transgresión grave del protocolo. La variable de valoración principal de la seguridad se analizó en la población de análisis de la seguridad, definida como la formada por la totalidad de los pacientes con la exclusión de los que fueron asignados aleatoriamente al AVB en los que el armazón no salió del catéter guía. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES. Entre el 10 de junio de 2014 y el 20 de diciembre de 2017, se incluyó en el estudio PROSPECT II a un total de 902 pacientes de 16 centros. De ellos, 182 pacientes de 15 centros con una lesión angiográficamente no obstructiva pero con una CP $\geq 65\%$ fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con el AVB Absorb más TMSG (n = 93) o bien al TMSG solo (n = 89) (Suplemento figura 1). Las características clínicas y los parámetros de laboratorio en la situación inicial fueron similares en los pacientes incluidos y los no incluidos en la aleatorización del estudio PROSPECT II, en la mayoría de los aspectos (Suplemento, tabla 5). Sin embargo, dado el diseño del estudio, las lesiones aleatorizadas tenían una CP sustancialmente superior a la de las lesiones no aleatorizadas y también un contenido lipídico superior y un ALM inferior (Suplemento, tabla 6). Las características clínicas, analíticas y de imagen de los pacientes y las lesiones asignadas aleatoriamente al tratamiento con AVB más TMSG o con TMSG solo estuvieron bien igualadas (tablas 1 y 2). En la coronariografía, las

TABLA 1 Características clínicas y analíticas iniciales de la población aleatorizada

	AVB + TMSG (n = 93)	TMSG solo (n = 89)
Edad, años	63,0 (56,0, 69,0)	65,0 (58,0, 72,0)
Hombres	86,0 (80/93)	78,7 (70/89)
País		
Dinamarca	72,0 (67/93)	73,0 (65/89)
Suecia	17,2 (16/93)	18,0 (16/89)
Noruega	10,8 (10/93)	9,0 (8/89)
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,2 (25,0, 29,6)	26,4 (24,6, 29,8)
Hipertensión tratada médicamente	38,7 (36/93)	40,4 (36/89)
Dislipidemia tratada médicamente	24,7 (23/93)	18,0 (16/89)
Diabetes mellitus	11,8 (11/93)	10,1 (9/89)
Tratada con insulina	3,2 (3/93)	5,6 (5/89)
Consumo reciente de tabaco (en 1 mes)	38,0 (35/92)	34,1 (30/88)
Intervención coronaria percutánea previa	12,9 (12/93)	10,1 (9/89)
Cirugía de bypass arterial previa	0,0 (0/93)	0,0 (0/89)
Infarto de miocardio previo	7,5 (7/93)	9,0 (8/89)
Forma de presentación clínica		
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST	33,3 (31/93)	25,8 (23/89)
Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST	66,7 (62/93)	74,2 (66/89)
Parámetros analíticos		
Colesterol total, mg/dl	208,8 (166,3, 228,2)	197,2 (170,1, 235,9)
Lipoproteínas de alta densidad, mg/dl	42,5 (36,7, 54,1)	42,5 (36,3, 54,1)
Lipoproteínas de baja densidad, mg/dl	133,4 (104,4, 154,7)	127,6 (104,4, 162,4)
Triglicéridos, mg/dl	124,0 (86,8, 177,1)	115,1 (79,7, 177,1)
Creatinina sérica, mg/dl	0,84 (0,75, 0,96)	0,89 (0,75, 1,05)
Proteína C reactiva de alta sensibilidad, $\mu\text{g/ml}$	3,6 (1,4, 8,1)	3,1 (1,7, 5,0)
Hemoglobina, g/dl	14,5 (13,8, 15,1)	14,3 (13,2, 15,1)
Anemia*	7,5 (7/93)	15,7 (14/89)
Recuento leucocitario, $\times 10^9/\text{l}$	9,0 (7,4, 12,0)	8,2 (6,9, 11,1)
Recuento de plaquetas, $\times 10^9/\text{l}$	216 (194, 266)	233 (196, 277)
Fracción de eyección ventricular izquierda $< 50\%$	38,2 (34/89)	22,6 (19/84)

Los valores corresponden a mediana (Q1, Q3) o % (n/N). No hubo diferencias significativas entre los grupos. *Hemoglobina < 13 g/dl en los hombres, < 12 g/dl en las mujeres.
TMSG = tratamiento médico según las guías.

lesiones aleatorizadas fueron de carácter leve (mediana de ED: 41,6%; Q1, Q3: 33,8%, 49,4%). El valor de RFF o de iFR fue negativo (RFF > 0,80 o iFR > 0,89) en 93 de las 97 (95,9%) lesiones aleatorizadas. Sin embargo, en el examen mediante IVUS, estas lesiones mostraron una CP elevada (mediana del 73,7%; Q1, Q3: 70,1%, 77,4%), un ALM baja (mediana: 2,9 mm²; Q1, Q3: 2,4, 3,8 mm²) y un contenido máximo de lípidos alto (mediana: 33,4%; es decir, máxLCBI_{4mm}: 334,2; Q1, Q3: 190,2, 477,8). Se observó la presencia de dos o más de las características de las placas vulnerables de alto riesgo preespecificadas en el estudio PROSPECT de una CP ≥ 70%, ALM ≤ 4,0 mm² y contenido máximo de lípidos de ≥ 32,5% (el cuartil superior de todos los valores determinados en las lesiones no culpables no tratadas) en un 74,3% de las lesiones aleatorizadas, y se dieron las 3 características morfológicas de alto riesgo en el 42,9% de las lesiones.

INTERVENCIONES Y MEDICACIONES. Se implantó un AVB en 92 de los 93 pacientes asignados a la ICP; en 1 paciente, se consideró que, tras la predilatación, el vaso era demasiado grande (> 4,0 mm) para el AVB, y se implantó en su lugar un *stent* farmacoactivo metálico. En el Suplemento, tabla 7 se indican las características detalladas de la intervención en estos 93 pacientes, y en el Suplemento, tabla 8 se muestran los resultados inmediatos de la exploración de imagen tras el implante del armazón. La mediana de longitud del armazón fue de 18 mm, y en un 86% se aplicó una posdilatación con una mediana de presión de 18 atm. Se implantó por error un AVB en 1 de los 89 pacientes de grupo de TMSG solo.

La adherencia al TMSG fue alta durante todo el período del estudio (Suplemento, tabla 9) y no mostró diferencias significativas entre los grupos en ningún momento. Se administró un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (la mayor parte de las veces con ácido acetilsalicílico y ticagrelor) a un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos entre los 6 y los 12 meses, tras lo cual se usó en la mayor parte de los casos un único fármaco antiagregante plaquetario (habitualmente ácido acetilsalicílico). La mayoría de los pacientes tomaron estatinas en dosis altas.

RESULTADOS PRINCIPALES Y SECUNDARIOS. Tal como se muestra en el Suplemento, figura 1, se dispuso de un seguimiento clínico de 24 meses en todos los pacientes excepto 1 (99,5%). Se realizó una coronariografía de seguimiento en 167 (91,8%) pacientes tras una mediana de 25,0 meses (Q1, Q3: 24,8, 25,3 meses) y se dispuso de imágenes de IVUS de cualificación para el estudio analizables en el laboratorio central de 156 (85,7%) pacientes. La mediana de seguimiento clínico fue de 4,1 años (Q1, Q3: 3,4, 4,5 años).

Los resultados de las exploraciones de imagen de seguimiento se muestran en la tabla 3. La variable de valo-

TABLA 2 Características de imagen de las lesiones aleatorizadas evaluadas en un laboratorio central en la situación inicial

	AVB + TMSG (n = 93)	TMSG solo (n = 89)
Resultados angiográficos		
Ubicación de la lesión arterial coronaria		
Arteria descendente anterior izquierda	29,0 (27/93)	39,3 (35/89)
Arteria circunfleja izquierda	34,4 (32/93)	34,8 (31/89)
Arteria coronaria derecha	36,6 (34/93)	25,8 (23/89)
Ubicación de la lesión		
Proximal	25,8 (24/93)	31,5 (28/89)
Media	44,1 (41/93)	36,0 (32/89)
Distal	16,1 (15/93)	13,5 (12/89)
Rama lateral	14,0 (13/93)	19,1 (17/89)
Flujo TIMI		
0/1	0,0 (0/91)	0,0 (0/84)
2	2,2 (2/91)	2,4 (2/84)
3	97,8 (89/91)	97,6 (82/84)
Diámetro del vaso de referencia, mm	2,85 (2,61, 3,24)	2,81 (2,45, 3,11)
Diámetro luminal mínimo, mm	1,64 (1,43, 2,04)	1,60 (1,40, 1,84)
Estenosis del diámetro, %	41,0 (32,8, 49,4)	42,1 (36,1, 48,6)
Longitud de la lesión, mm	13,4 (9,5, 17,4)	12,1 (8,7, 18,4)
Resultados de la ecografía intravascular		
Medidas de la zona de área luminal mínima		
Área luminal mínima, mm ²	3,0 (2,4, 3,9)	2,9 (2,5, 3,6)
Distancia del ostium, mm	32,8 (17,1, 53,9)	29,2 (16,8, 40,3)
Arco de enfermedad, °	270 (180, 360)	240 (180, 360)
Índice de remodelado	0,89 (0,78, 1,00)	0,85 (0,72, 0,99)
Área del vaso, mm ²	11,6 (8,8, 14,7)	11,0 (8,4, 13,3)
Carga de placa máxima, %	73,8 (70,0, 77,6)	73,7 (70,2, 76,8)
Longitud de la lesión, mm	23,0 (15,5, 35,0)	23,0 (15,0, 34,5)
Resultados de la espectroscopia en el infrarrojo cercano		
MáxLCBI _{4mm}	326,6 (207,2, 491,4)	337,2 (179,9, 469,6)
Morfología de placa de alto riesgo		
Lesiones con carga de placa ≥ 70%	76,1 (70/92)	78,4 (69/88)
Lesiones con máxLCBI _{4mm} ≥ 324,7*	51,7 (46/89)	53,5 (46/86)
Lesiones con un área luminal mínima ≤ 4,0 mm ²	78,3 (72/92)	88,6 (78/88)
Lesiones con ≥ 1 de 3 características de alto riesgo [†]	93,3 (83/89)	97,7 (84/86)
Lesiones con ≥ 2 de 3 características de alto riesgo [†]	71,9 (64/89)	76,7 (66/86)
Lesiones con 3 de 3 características de alto riesgo [†]	40,4 (36/89)	45,3 (39/86)

Los valores corresponden a % (n/N) o a mediana (Q1, Q3). No hubo diferencias significativas entre los grupos. * El máxLCBI_{4mm} (índice de carga del núcleo lipídico máximo) indica el contenido lipídico máximo en cualquier segmento de 4 mm de la lesión, con una puntuación en una escala de 0 a 1000, que corresponde a un contenido de lípidos del 0% al 100%. El valor de 324,7 corresponde al valor de corte del cuartil superior del total de lesiones no culpables examinadas con exploraciones de imagen y no tratadas en el estudio PROSPECT II (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree II*), la definición especificada a priori de una placa de alto riesgo según los criterios de la espectroscopia en el infrarrojo cercano. † Las características preespecificadas de una placa de alto riesgo son un máxLCBI_{4mm} de ≥ 324,7, una carga de placa máxima del ≥ 70% y un ALM de ≤ 4,0 mm².

TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*; otras abreviaturas como en la tabla 1.

ración principal, es decir, el ALM en el seguimiento medida en la ubicación inicial del ALM utilizada en el examen inicial, fue de 6,9 ± 2,6 mm² en las lesiones tratadas con un AVB en comparación con 3,0 ± 1,0 mm² en los pacientes tratados con el TMSG solo (diferencia de medias de mínimos cuadrados: 3,9 mm²; IC del 95%: 3,3 a 4,5; p < 0,0001). El ALM de seguimiento medida en cualquier lugar de la lesión (incluidos los márgenes de 5 mm proxi-

TABLA 3 Parámetros de cualificación de las exploraciones de imagen en el examen del laboratorio central en el seguimiento de las lesiones aleatorizadas a los 25 meses

	AVB + TMSG (n = 86)	TMSG solo (n = 80)	Diferencia (IC del 95%)	Valor de p
Resultados angiográficos				
Grado de flujo TIMI				
0/1	0,0 (0/83)	0,0 (0/78)	–	–
2	6,0 (5/83)	1,3 (1/78)	–	0,21
3	94,0 (78/83)	98,7 (77/78)	–	0,21
Diámetro del vaso de referencia, mm	2,84 ± 0,40	2,73 ± 0,51	–	0,048
Medidas en el armazón				
Diámetro luminal mínimo, mm	2,29 ± 0,46	–	–	–
Pérdida tardía, mm	0,37 ± 0,40	–	–	–
Estenosis del diámetro, %	20,6 ± 13,1	–	–	–
Estenosis del diámetro ≥ 50%	3,5 (3/86)	–	–	–
Medidas en la lesión (incluye márgenes de 5 mm)				
Diámetro luminal mínimo, mm	2,15 ± 0,44	1,66 ± 0,40	0,50 (0,37 a 0,63)	< 0,0001
Pérdida tardía, mm	0,27 ± 0,36	0,00 ± 0,45	0,27 (0,14 a 0,39)	< 0,0001
Estenosis del diámetro, %	23,8 ± 14,3	38,6 ± 13,8	-14,4 (-18,7 a -10,2)*	< 0,0001
Estenosis del diámetro ≥ 50%	4,7 (4/86)	15,0 (12/80)	-10,3 (-19,4 a -1,3)	0,02
Resultados de la ecografía intravascular				
En el lugar inicial de ALM				
ALM en el seguimiento, mm ² – variable de valoración principal	6,9 ± 2,6	3,0 ± 1,0	3,9 (3,3 a 4,5)*	< 0,0001
ALM inicial, mm ² , emparejada	3,2 ± 1,0	3,1 ± 0,9	–	–
Cambio entre la situación inicial y el seguimiento, mm ²	3,7 ± 2,5	-0,1 ± 0,5	3,9 (3,3 a 4,5)*	< 0,0001
Área del vaso en el seguimiento	15,9 (12,5, 20,1)	10,2 (7,8, 12,4)	–	< 0,0001
En toda la lesión y márgenes de 5 mm				
ALM en el seguimiento, mm ² – variable de valoración secundaria	5,2 ± 1,8	2,9 ± 0,9	2,3 (1,9 a 2,6)*	< 0,0001
ALM inicial, mm ² , emparejada	3,2 ± 1,0	3,1 ± 0,9	–	–
Cambio entre la situación inicial y el seguimiento, mm ²	2,0 ± 1,5	-0,2 ± 0,5	2,3 (1,9 a 2,6)*	< 0,0001
Resultados de la espectroscopia en el infrarrojo cercano				
MáxLCBI _{4mm}	62,0 (0,0, 213,8)	268,8 (157,2, 396,7)	–	< 0,0001

Los valores corresponden a % (n/N), media ± DE o mediana (Q1, Q3), salvo que se indique lo contrario. * Diferencia de mínimos cuadrados evaluada entre los grupos en un modelo de análisis de covarianza con ajuste respecto al ALM inicial.
IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

mal y distal) fue de $5,2 \pm 1,8 \text{ mm}^2$ en las lesiones tratadas con AVB en comparación con $2,9 \pm 0,9 \text{ mm}^2$ en las lesiones tratadas con TMSG solo (diferencia de media de mínimos cuadrados: $2,3 \text{ mm}^2$; IC del 95%: 1,9 a 2,6; $p < 0,0001$). En el Suplemento, figura 2, se presentan las curvas de distribución de frecuencias acumulada del ALM en la situación inicial, después del AVB y en el seguimiento. Estos resultados fueron coherentes con los observados en la población de análisis por protocolo (Suplemento, tabla 10). La mediana de grosor de la hiperplasia de neointima en las lesiones tratadas con AVB fue de 0,21 mm (Q1, Q3: 0,18, 0,24 mm). Un paciente tratado con un AVB (1,2%) presentó una mala aposición adquirida tardía de los *struts* del armazón, que se asoció a un desmantelamiento del armazón observado en el seguimiento ordinario a los 25 meses (Suplemento, figura 3). Este paciente continuó estando asintomático y no presentó ningún MACE durante todo el estudio. No hubo

ningún otro paciente en el que se observara una mala aposición ni discontinuidades del armazón durante el seguimiento, según lo observado en el laboratorio central. En la NIRS, el contenido máximo de lípidos en el lugar de la lesión aleatorizada en el examen de seguimiento fue sustancialmente inferior después del tratamiento con AVB en comparación con lo observado después del TMSG solo (mediana: 6,2% frente a 26,9%; $p < 0,0001$). En la coronariografía cuantitativa, el diámetro mínimo de la luz fue sustancialmente superior y el porcentaje de ED fue sustancialmente inferior en el grupo de AVB en comparación con el grupo de TMSG solo en el examen de seguimiento (tabla 3, Suplemento, figura 2). Se observó una reestenosis binaria (ED en el seguimiento de $\geq 50\%$) a los 25 meses en 4 de 86 (4,7%) lesiones tratadas con AVB, mientras que la ED en el seguimiento fue $\geq 50\%$ en 12 de 80 (15,0%) lesiones tratadas con TMSG solo ($p = 0,02$).

Los resultados clínicos se presentan en la **tabla 4**. La variable de valoración principal de la seguridad consistente en el FLD a los 24 meses se produjo en porcentajes de pacientes similares con el tratamiento de AVB y con el empleo del TMSG solo (4,3% frente a 4,5%; OR: 0,96; IC del 95%: 0,23 a 3,97; $p = 0,96$) (**figura 1A**). La variable de valoración de la efectividad clínica secundaria mayor consistente en los MACE relacionados con la lesión aleatorizada en el último seguimiento se produjo en un 4,3% de los pacientes tratados con un AVB en comparación con el 10,7% de los pacientes tratados con un TMSG solo (OR: 0,38; IC del 95%: 0,11 a 1,28; $p = 0,12$) (**figura 1B**). Esta reducción se debió a un menor número de episodios de angina grave de nuevo inicio con una progresión rápida de la lesión que requiriera revascularización. En la **figura 2** se muestra un caso ilustrativo que pone de relieve la disparidad de resultados en una lesión no culpable tratada y otra no tratada del mismo paciente. La diferencia absoluta en la tasa de MACE relacionados con la lesión aleatorizada entre los dos grupos fue mayor en los pacientes con múltiples características de placa vulnerable de alto riesgo en la situación inicial (**Suplemento, tabla 11**). Tan solo 1 paciente (1,1%) presentó una trombosis asociada al AVB a lo largo de los 4 años de seguimiento; una rama lateral originada en el armazón se ocluyó 50 días después de la intervención, sin afectación del armazón en sí (**Suplemento, figura 4**).

DISCUSIÓN

En la actualidad, no hay ninguna indicación aceptada para revascularizar las placas vulnerables ya que la mayoría de ellas son angiográficamente leves y no muestran una estenosis suficiente para estar por debajo del umbral de isquemia (22). No obstante, la aterosclerosis progresiva y la trombosis de estas lesiones pueden dar lugar a una frecuencia creciente de angina progresiva e inestable, IM y muerte de causa cardíaca a lo largo del tiempo. Tal como se ha demostrado en el estudio PROSPECT inicial y en otras investigaciones, las placas vulnerables angiográficamente leves que es probable que produzcan futuros MACE imprevistos pueden identificarse con técnicas de imagen intravasculares como aquellas que tienen una CP elevada, un núcleo necrótico bien formado con un contenido elevado de lípidos una cubierta fibrosa fina y/o un ALM baja (5-9). Cuando se dan múltiples características de este tipo en la misma lesión, el riesgo específico de la lesión que comportan puede llegar a ser de hasta un 20% en un plazo de varios años. Esto es motivo de especial preocupación en los pacientes con SCA, la mayoría de los cuales tienen 1 o varios ateromas no tratados con características de placas de alto riesgo (5,15,23). En este sentido, las lesiones no isquémicas no tratadas presentan unas tasas de MACE más altas durante el segui-

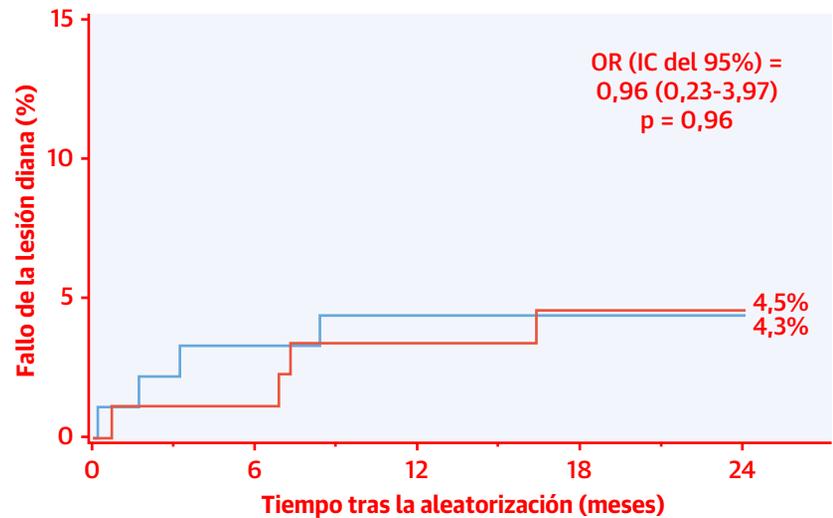
TABLA 4 Resultados clínicos en los grupos aleatorizados a lo largo del estudio

	AVB + TMSG	TMSG solo	Odds ratio (IC del 95%)	Valor de p
Población de análisis de la seguridad	(n = 92)	(n = 89)		
Fallo de la lesión diana, 24 meses	4,3 (4)	4,5 (4)	0,96 (0,23-3,97)	0,96
Muerte de causa cardíaca	0,0 (0)	0,0 (0)	—	—
Infarto de miocardio del vaso diana	3,3 (3)	1,1 (1)	—	—
RLD por razones clínicas	3,3 (3)	3,4 (3)	—	—
Población de análisis por intención de tratar	(n = 93)	(n = 89)		
Eventos relacionados con la lesión aleatorizada, estudio entero				
MACE	4,3 (4)	10,7 (9)	0,38 (0,11-1,28)	0,12
Muerte de causa cardíaca	0,0 (0)	0,0 (0)	—	—
Infarto de miocardio	2,2 (2)	1,7 (1)	—	—
Durante la intervención	0,0 (0)	0,0 (0)	—	—
Fuera de la intervención	2,2 (2)	1,7 (1)	—	—
Angina inestable	1,1 (1)	0,0 (0)	—	—
Angina progresiva	1,1 (1)	9,0 (8)	—	—
Necesidad de revascularización	1,1 (1)	6,8 (6)	—	—
Con progresión rápida de la lesión confirmada en LCC	0,0 (0)	2,2 (2)	—	—
Revascularización por razones clínicas, estudio entero	4,3 (4)	8,5 (7)	—	—
ICP	4,3 (4)	8,5 (7)	—	—
CABG	0,0 (0)	0,0 (0)	—	—

Las tasas de eventos corresponden a estimaciones de Kaplan-Meier, % (n de eventos).
LCC = laboratorio central de coronariografía; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; MACE = eventos adversos cardíacos mayores; ICP = intervención coronaria percutánea; RLD = revascularización de lesión diana; otras abreviaturas como en las **tablas 1, 2 y 3**.

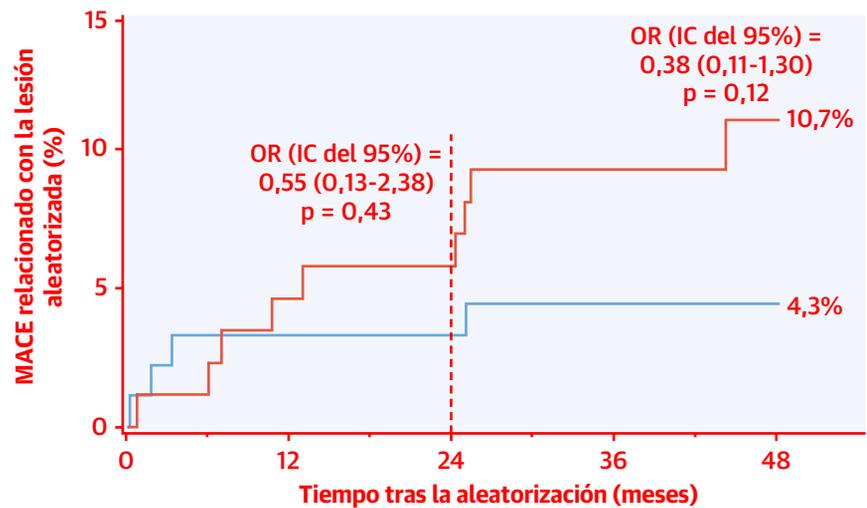
miento en los pacientes con SCA que en los pacientes con síndromes coronarios crónicos (24). Se ha demostrado que el tratamiento de lesiones no culpables que sean angiográficamente graves o causantes de isquemia reduce las tasas de reinfarto en los pacientes con un IM con elevación del segmento ST (25). Sin embargo, no se sabe si la revascularización profiláctica de lesiones de alto riesgo angiográficamente no graves que no limitan el flujo puede realizarse de forma segura y puede mejorar la evolución de los pacientes.

Hasta donde nosotros sabemos, el presente estudio es el primer ensayo aleatorizado en el que se ha examinado si la ICP de placas con características de «placa vulnerable» de alto riesgo es segura y eficaz para aumentar las dimensiones de la luz al tiempo que genera una neocubierta de hiperplasia de la íntima sobre la lesión inicial, lo cual podría hacer que el ateroma sea más resistente a la ruptura y la trombosis (**ilustración central**) (10-14). El criterio establecido para definir las placas de alto riesgo en el presente estudio se basó tan solo en una CP elevada, que en el estudio PROSPECT y en otros estudios se ha demostrado que predice una tasa de MACE asociados específicamente a la lesión de un 10% o superior en un plazo de 3 a 4 años (o aún mayor cuando se dan múltiples características de placa de alto riesgo) (26). Las placas

FIGURA 1 Curvas de riesgo de Kaplan-Meier para la variable principal de valoración de la seguridad y la variable principal de valoración de la efectividad clínica**A**

Número en riesgo:

— AVB Absorb + TMSG	92	89	88	88	88
— TMSG solo	89	88	86	84	84

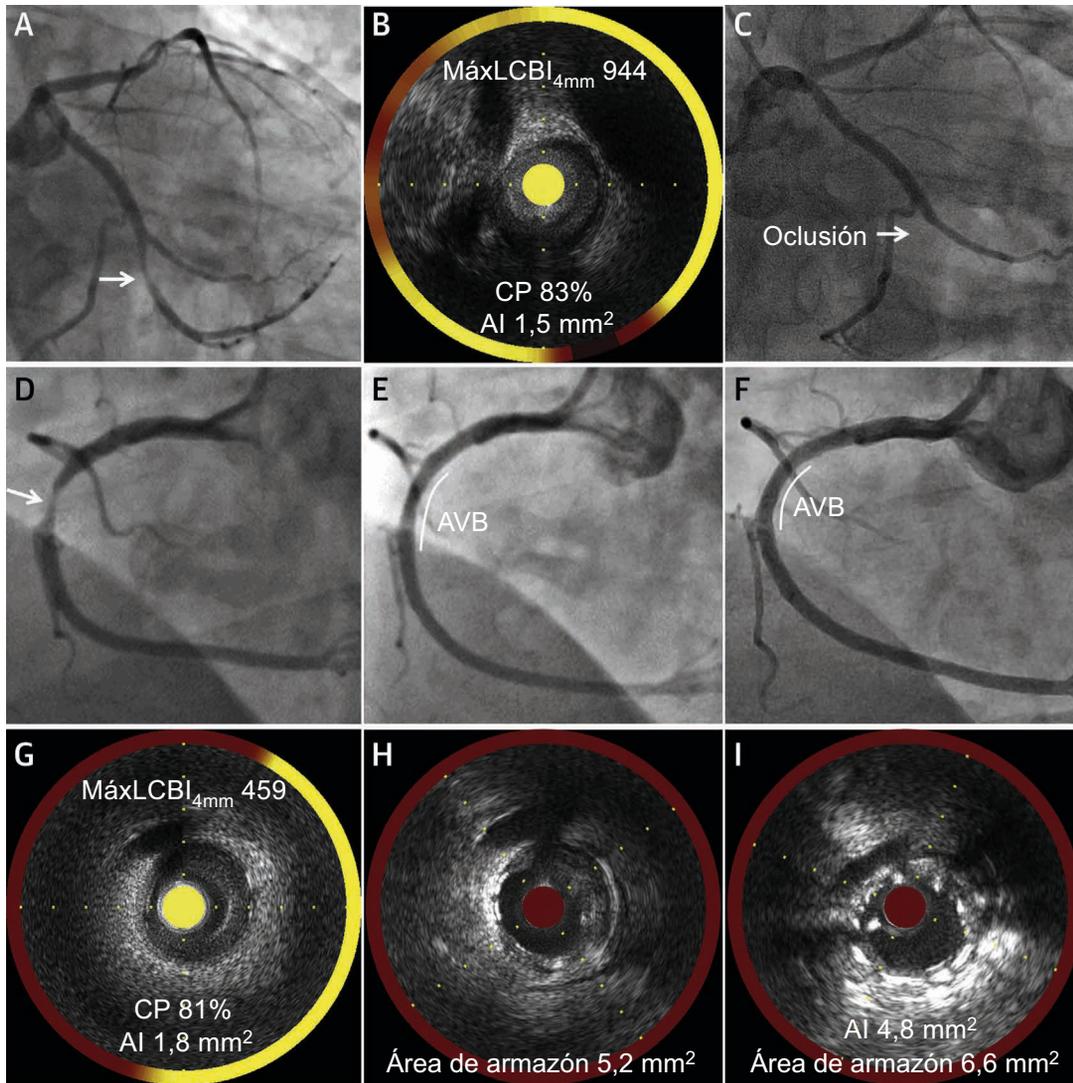
B

Número en riesgo:

— AVB Absorb + TMSG	93	90	90	78	45
— TMSG solo	89	85	83	68	42

(A) Fallo de la lesión diana, que fue la variable principal de valoración de la seguridad, a lo largo de los 24 meses de seguimiento. (B) Eventos adversos cardiacos mayores (MACE) relacionados con la lesión aleatorizada a lo largo de los 4 años de seguimiento. Nota: No se produjo ningún evento MACE relacionado con una lesión aleatorizada después de 4 años hasta el final del estudio. La línea vertical a trazos indica el punto temporal de 24 meses antes de realizar el seguimiento angiográfico a los 25 meses. Obsérvese que en el seguimiento realizado a los 25 meses, se habían adjudicado 3 eventos válidos en el grupo de TMSG solo y 1 evento válido en el grupo de AVB. En los 4 pacientes hubo una angina progresiva de inicio reciente y estaban a la espera de una coronariografía programada para su diagnóstico y tratamiento. AVB = armazones vasculares bioabsorbibles; IC = intervalo de confianza; TMSG = tratamiento médico según las guías; OR = odds ratio.

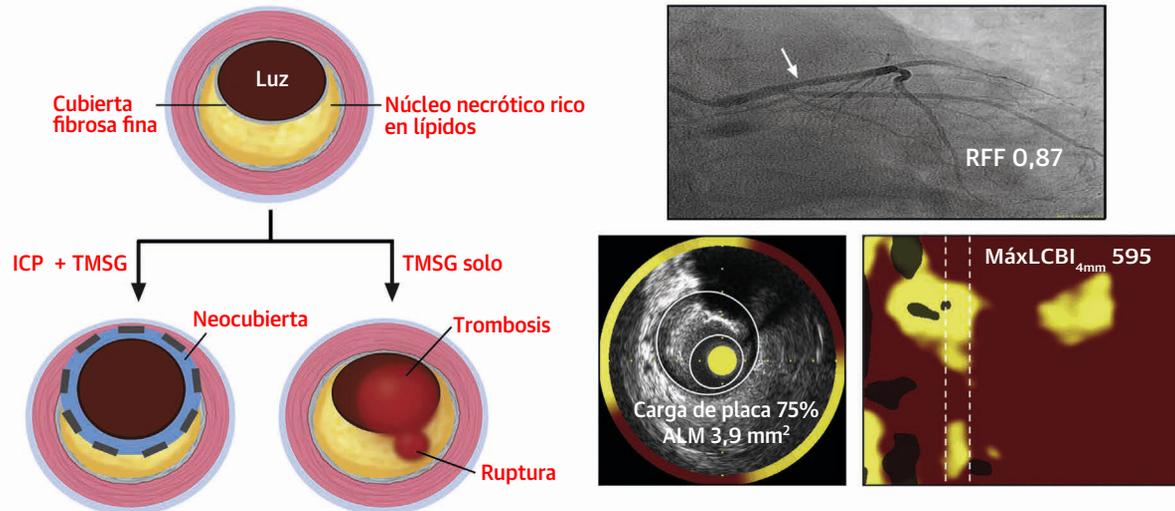
FIGURA 2 Un caso ilustrativo del ensayo PROSPECT ABSORB



Un varón de 57 años fue ingresado por un IAMSEST debido a una estenosis de alto grado de la DAI. Tras el implante satisfactorio de un *stent* metálico en la DAI, se realizó una exploración de imagen de los 3 vasos. El operador se planteó la posible inclusión en la aleatorización de 2 lesiones teniendo en cuenta que la IVUS de escala de grises mostraba una CP de $\geq 65\%$ (flechas en A, D). Angiográficamente, ambas lesiones eran moderadamente graves, pero la evaluación de la RFF produjo resultados negativos en ambas (la RFF fue de 0,90 en las dos lesiones.) (A) La lesión situada en la rama marginal obtusa de la arteria circunfleja izquierda (B) tenía una CP del 83%, un ALM de 1,5 mm² y un máxLCBI_{4mm} (el índice de carga del núcleo lipídico máximo en cada segmento de 4 mm) de 944, lo cual indica un 94% de lípidos en la zona más gravemente afectada. (Nota: Los datos relativos a los lípidos de esta figura se ocultaron electrónicamente y el operador no dispuso de ellos en el momento de tomar la decisión clínica.) (D) La lesión de la parte media de la ACD (G) tenía una CP del 81%, un ALM de 1,8 mm² y un máxLCBI_{4mm} de 459, que correspondía a un 46% de lípidos en la zona con afectación más grave. El operador optó por aleatorizar la lesión de la ACD, a la que se asignó el tratamiento con un AVB más TMSG. Después de una predilatación con un balón no deformable, a 18 atm. (E) Se muestra el resultado final. (H) Después del implante del armazón, la luz se había agrandado hasta un tamaño de 5,2 mm² (el mismo que el área del armazón) y no había contenido lipídico (es decir, se había embolizado o había sido desplazado hasta más allá de la zona en la que era detectable por el transductor). No se detectó un IM periintervención. El paciente estuvo inicialmente asintomático pero 9 meses después presentó una angina progresiva grave. (C) Una nueva coronariografía puso de manifiesto una ACD permeable (no mostrado) y una oclusión trombótica de la rama OM de la CXI en una zona adyacente a la de la lesión de alto riesgo inicial (a pesar del tratamiento continuado con estatinas a dosis altas y otras medicaciones del TMSG). El operador optó por tratar la CXI de forma conservadora. El paciente se mantuvo estable pero con angina leve. En el seguimiento ordinario a los 25 meses establecido en el protocolo, se realizó una coronariografía y se llevaron a cabo las demás exploraciones de imagen. (F) La OM de la CXI continuaba estando ocluida (no mostrado) y (I) la ACD era ampliamente permeable, con un área del armazón de 6,6 mm² y un área luminal mínima de 4,8 mm², correspondiendo la diferencia a la hiperplasia de neointima que, funcionalmente, era una neocubierta engrosada que recubría el fibroateroma previo. AVB = armazones vasculares bioabsorbibles; RFF = reserva fraccional de flujo; TMSG = tratamiento médico según las guías; DAI = arteria descendente anterior izquierda; LCBI = índice de carga del núcleo lipídico; CXI = arteria circunfleja izquierda; ALM = área luminal mínima; OM = carga obtusa marginal; CP = carga de placa; ACD = arteria coronaria derecha; IAMSEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Marco de referencia conceptual para la detección *in vivo* y la conversión de las placas vulnerables leves a un estado pasivo

Placa de alto riesgo

Identificación *in vivo* de la placa de alto riesgoStone, G.W. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2289-301.

En el **recuadro superior izquierdo** se muestra un corte transversal de una placa vulnerable, a la que anatomopatológicamente se denomina fibroateroma con cubierta fina. Un núcleo necrótico bien formado, que contiene colesterol, ésteres de colesterol, ésteres inflamatorios y restos celulares (**amarillo**), está separado de la luz de la arteria coronaria (**círculo granate**) por una cubierta fibrosa de un grosor $< 65 \mu\text{m}$ (**azul**). En el **recuadro superior derecho** se muestra una angiografía de un paciente con una estenosis leve (**flecha**; ED de $< 20\%$) en la parte proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. La RFF es $> 0,80$, lo cual indica que, hemodinámicamente, la lesión no limita el flujo. El quimiograma NIRS de la lesión (**abajo a la derecha**) muestra una cantidad sustancial de lípidos (**estrias amarillas**). El área transversal de NIRS-IVUS con más afectación muestra 3 características esenciales de una placa vulnerable: una CP alta ($\geq 70\%$), un ALM baja ($\leq 4,0 \text{ mm}^2$) y un contenido lipídico alto ($\text{máxLCBI}_{4\text{mm}}: \geq 325$ [el índice de carga del núcleo lipídico máximo en cualquier segmento de 4 mm] $\geq 32,5\%$ de lípidos). Obsérvese que con una resolución axial de aproximadamente $150 \mu\text{m}$, la IVUS no permite diferenciar la presencia de una cubierta fibrosa fina. En la **parte inferior derecha** se muestra 1 posible resultado del tratamiento conservador (TMSG); las placas vulnerables con múltiples características de alto riesgo tienen una probabilidad de un 10% a un 20% de sufrir una ruptura en un plazo de varios años, con la consiguiente liberación de factores tisulares y otro contenido protrombótico del núcleo, causando una trombosis. Si la luz subyacente es pequeña, es frecuente que ello dé lugar a una oclusión coronaria subtotal o total, con un síndrome coronario agudo (aceleración de la angina, infarto de miocardio o muerte de causa cardíaca), mientras que si la luz es menos obstructiva, puede haber una progresión de la placa asintomática. En la **parte inferior izquierda** se muestra el resultado teórico tras una ICP con un *stent* farmacológico metálico o con un armazón vascular bioabsorbible. Los *struts* grises agrandan la luz, y la cantidad de líquido detectable a menudo se reduce a causa de su embolización o del desplazamiento de la placa. La lesión arterial controlada induce la formación de una neocubierta (una cubierta fibrosa de nueva formación de un grosor de aproximadamente 100 a $200 \mu\text{m}$ que actúa como barrera entre el núcleo necrótico y la luz), con lo que hace que la placa se establezca o pase a un estado pasivo. Obsérvese que esta figura describe el marco de referencia teórico que subyace en la posible justificación del tratamiento focal de la placa vulnerable. Serán necesarios ensayos aleatorizados con el poder estadístico apropiado para demostrar la seguridad y efectividad de este enfoque. ED = estenosis del diámetro; RFF = reserva fraccional de flujo; TMSG = tratamiento médico según las guías; IVUS = ecografía intravascular; ALM = área luminal mínima; NIRS = espectroscopia en el infrarrojo cercano; CP = carga de placa; ICP = intervención coronaria percutánea.

seleccionadas para la aleatorización fueron angiográficamente leves (ED: 41,6%) y no isquémicas (ED de $< 40\%$ o sin limitación hemodinámica del flujo según la RFF o el iFR) pero tenían una CP elevada (mediana: 73,7%) y un alto contenido de lípidos (mediana: 33,4%). El tratamiento de estas placas con un AVB aumentó notablemente las dimensiones de la luz a los 25 meses y, aunque la IVUS no tiene una resolución axial suficientemente alta como para identificar qué lesiones presentaban en la situación inicial una cubierta fibrosa fina ($< 65 \mu\text{m}$), la mediana de $210 \mu\text{m}$ de hiperplasia de neointima que se formó sobre el armazón mostró un engrosamiento efecti-

vo, por lo que podría estabilizar la barrera entre el fibroateroma y la luz.

El uso de los AVB fue seguro y no aumentó los FLD a los 2 años. Tan solo hubo 1 trombosis relacionada con el dispositivo, que se produjo en una rama lateral, debido probablemente a un desplazamiento de la carina o la placa y no al armazón en sí; y tan solo se observó un único caso con alguna mala aposición tardía del *strut* o con discontinuidad en el armazón. La reestenosis binaria a los 25 meses se produjo tan solo en un 4,7% de los casos (un valor inferior a la tasa de lesiones con una ED de $\geq 50\%$ observada durante este mismo periodo de tiempo en el

grupo tratado con TMSG solo). Cada uno de estos resultados es mejor que los que se han descrito anteriormente con los AVB (27-29). Las posibles razones son que: 1) los AVB se implantaran en lesiones relativamente grandes, focales y sin gravedad angiográfica, que tuvieran un contenido de lípidos elevado y poco calcio (es decir, lesiones blandas y fáciles de expandir); 2) se utilizaran técnicas de implante óptimas, con unas características adecuadas en cuanto a preparación de la lesión, vaso tratado y tamaño del dispositivo, y que se usara una posdilatación a alta presión con más frecuencia que en estudios anteriores; y 3) el AVB se implantara bajo guía de IVUS, lo cual aseguraba una expansión máxima y una buena aposición en la pared, factores que es probable que reduzcan el riesgo de trombosis temprana y tardía y de reestenosis (30-34).

El presente ensayo no tuvo el poder estadístico necesario para evaluar los resultados clínicos. Sin embargo, los MACE adjudicados durante el seguimiento de 4 años que se atribuyeron a las lesiones aleatorizadas (incluidos los eventos periintervención) se dieron tan solo en un 4,3% de los pacientes tratados con un AVB en comparación con un 10,7% de los pacientes tratados con el TMSG solo (OR: 0,38; IC del 95%: 0,11 a 1,28). No obstante, la mayor parte de los eventos consistieron en angina grave de nueva aparición, que requirió revascularización. Hubo pocos casos de IM relacionados con lesiones aleatorizadas y no se produjo ninguna muerte de causa cardíaca en ninguno de los dos grupos durante el seguimiento, lo cual refleja la excelente adherencia al TMSG. Sin embargo, los eventos sin una coronariografía en el seguimiento (todas las muertes de causa cardíaca y algunos IM) se clasificaron como de origen indeterminado. La respuesta vascular a la ICP evidenciada en este estudio, consistente en un aumento del grosor de la cubierta y una reducción del contenido lipídico en el lugar de la lesión vulnerable, podría reducir la probabilidad de ruptura de la placa y prevenir el SCA. A pesar de estos resultados, será necesario un ensayo clínico a gran escala, con el poder estadístico necesario, para determinar si el tratamiento de las placas vulnerables sin limitación del flujo en pacientes con un SCA (u otras poblaciones) mejora los resultados clínicos; mientras no se disponga de este estudio, no puede recomendarse de manera sistemática el empleo de una ICP de las lesiones no isquémicas, ni siquiera las que muestran características morfológicas de alto riesgo. Una de estas investigaciones en curso es el ensayo PREVENT (*Preventive Coronary Intervention on Stenosis With Functionally Insignificant Vulnerable Plaque*), en el que se está asignando aleatoriamente la ICP más TMSG o el TMSG solo a 1600 pacientes con placas vulnerables que presentan múltiples características de alto riesgo (NCT02316886).

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El presente estudio tiene varios puntos fuertes, como el di-

seño ciego de los operadores en cuanto a los datos de NIRS, las tasas elevadas de seguimiento clínico y angiográfico y el empleo de un análisis por un laboratorio central independiente y una adjudicación de eventos centralizada. Su principal limitación es la falta de poder estadístico para proporcionar una orientación clínica definitiva. La IVUS no tiene resolución suficiente para detectar todos los casos de mala aposición y de discontinuidad del armazón, pero es probable que se identificaran los casos graves. Los mecanismos que subyacen en la reducción del contenido de lípidos de la lesión aleatorizada entre la situación inicial y el seguimiento a los 25 meses del implante del AVB no están claros. Aunque no puede descartarse un efecto antiaterosclerótico (35), es más probable que esto se deba a la embolización lipídica durante la intervención, el remodelado geométrico de la lesión o el distanciamiento físico del lípido del transductor. La mediana de seguimiento fue de tan solo 4,1 años, pero incluso en las lesiones más complejas, los resultados del tratamiento con un AVB dan lugar a un menor número de FLD y de eventos de trombosis al cabo de 3 años (29). Por último, los resultados de la ICP presentados son aplicables a los AVB Absorb liberadores de everolimus de primera generación; no se sabe si los resultados pueden ser mejores con un AVB de *struts* más delgados o con SFA metálicos de la actual generación.

CONCLUSIONES

En este ensayo aleatorizado, el implante de un AVB en lesiones angiográficamente leves y no limitantes del flujo que presentaban una CP elevada, un área de la luz pequeña y un alto contenido de lípidos resultó seguro y aumentó sustancialmente las dimensiones de la luz durante el seguimiento. Los resultados favorables de tasas de MACE relacionados con la lesión aleatorizada que se observaron después del tratamiento con AVB en comparación con el TMSG justifican la realización de un ensayo aleatorizado con el poder estadístico suficiente para determinar si el tratamiento con ICP de las placas vulnerables focales mejora o no los resultados clínicos obtenidos en los pacientes.

RELACION DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA

Este estudio contó con el apoyo de Abbott Vascular, Santa Clara, California; Infraredx, Bedford, Massachusetts; y The Medicines Company, Parsippany, New Jersey, Estados Unidos. El promotor fue el Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia. El ensayo fue financiado por subvenciones de investigación de Abbott Vascular, Infraredx (Burlington, Massachusetts) y The Medicines Company (Parsippany, New Jersey, Estados Unidos). Las fuentes de financiación no participaron en ninguno de los procesos del estudio, incluido el diseño del ensayo, la elección y gestión de los centros, la

obtención y análisis de los datos y la elaboración del manuscrito. Los directores del estudio (G.W.S. y D.E.) tuvieron pleno acceso a todos los datos del estudio, avalan la integridad del ensayo y pudieron controlar la decisión de publicarlo. El Dr. Stone ha recibido subvenciones de la Cardiovascular Research Foundation del Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia, para los análisis del laboratorio central y el centro de gestión de datos; ha recibido honorarios por conferencias de Terumo y Cook; ha sido consultor de TherOx, Reva, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore, Ablative Solutions, Matrizyme, Miracor, Neovasc, V-wave, Abiomed, Shockwave, MAIA Pharmaceuticals, Vectorious, Spectrawave, Valfix, Ancora y Cardiomech; posee acciones/opciones de compra de acciones de Applied Therapeutics, el grupo de fondos Biostar, el grupo de fondos MedFocus, Aria, Cardiac Success, Cagent, SpectraWave, Valfix, Ancora, Orchestra Biomed y Qool Therapeutics; y ha recibido honorarios de Orchestra Biomed y Qool Therapeutics. El Dr. Maehara ha recibido subvenciones de investigación para su centro y ha sido consultor de Boston Scientific y Abbott Vascular. El Dr. Ali ha formado parte del panel de conferenciantes de AstraZeneca; ha recibido subvenciones para su centro de Abbott y Cardiovascular Systems Inc; ha recibido pagos por conferencias de Amgen; ha prestado asesoramiento científico/dictado conferencias para Boston Scientific; y posee acciones de Shockwave Medical. El Dr. Held ha recibido subvenciones del Uppsala Clinical Research Center para el comité de adjudicación de eventos de valoración clínicos. El Sr. Matsumura ha sido consultor de Terumo. El Dr. Maeng ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Boston Scientific y Novo Nordisk. El Dr. Engström ha recibido pagos por conferencias/ha formado parte de consejos asesores de Novo Nordisk, Bayer y Abbott. El Dr. Persson ha recibido una subvención de investigación no condicionada y pagos personales por conferencias de Abbott Vascular. El Dr. Trovik ha sido instructor para intervenciones de oclusión total crónica de Boston Scientific. El Dr. Mintz ha recibido honorarios de Boston Scientific, Medtronic, Philips/Volcano y Terumo. El Dr. Ben-Yehuda ha recibido subvenciones de la Cardiovascular Research Foundation del Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia, para los análisis del laboratorio central y el centro de gestión de datos.

El Dr. Erlinge ha recibido pagos por conferencias de Amgen, AstraZeneca, Bayer y Chiesi; y ha formado parte de consejos asesores de Bayer, Boehringer Ingelheim y Sanofi. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Gregg W. Stone, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai Hospital, 1 Gustave L. Levy Place, New York, New York 10029. Correo electrónico: Gregg.Stone@mountsinai.org. Twitter: @GreggWStone.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: La ICP de placas vulnerables puede aumentar de forma segura la luz arterial y modificar la estructura de la lesión, con lo cual podría reducir el riesgo de progresión y de eventos aterotrombóticos.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios ensayos aleatorizados con el poder estadístico suficiente para determinar si la identificación y el tratamiento de intervención profiláctico en las placas vulnerables identificadas con diversas técnicas de imagen mejoran el pronóstico de los pacientes con aterosclerosis coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8.
- Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.
- Tomaniak M, Katagiri Y, Modolo R, et al. Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art. *Eur Heart J* 2020;41:2997-3004.
- Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49-57.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [published correction appears in *N Engl J Med* 2011;365:2040]. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
- Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4: 894-901.
- Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J* 2014;35: 639-47.
- Waksman R, Di Mario C, Torguson R, et al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study [published correction appears in *Lancet* 2019;394:1618]. *Lancet* 2019; 394:1629-37.
- Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study [published correction appears in *Eur Heart J* 2020;41:393]. *Eur Heart J* 2020;41:383-91.
- Moreno PR. Vulnerable plaque: definition, diagnosis, and treatment. *Cardiol Clin* 2010;28: 1-30.
- Bourantas CV, Serruys PW, Nakatani S, et al. Bioresorbable vascular scaffold treatment induces the formation of neointimal cap that seals the underlying plaque without compromising the luminal dimensions: a concept based on serial optical coherence tomography data. *Euro-Intervention* 2015;11:746-56.
- Bourantas CV, Garcia-Garcia HM, Diletti R, Muramatsu T, Serruys PW. Early detection and invasive passivation of future culprit lesions: a future potential or an unrealistic pursuit of chimeras? *Am Heart J* 2013;165:869-81.
- Gomez-Lara J, Brugaletta S, Farooq V, et al. Head-to-head comparison of the neointimal response between metallic and bioresorbable everolimus-eluting scaffolds using optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4: 1271-80.
- Bourantas CV, Papafaklis MI, Kotsia A, et al. Effect of the endothelial shear stress patterns on neointimal proliferation following drug-eluting bioresorbable vascular scaffold implantation: an optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:315-24.
- Pinilla-Echeverri N, Mehta SR, Wang J, et al. Nonculprit lesion plaque morphology in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the COMPLETE Trial optical coher-

- ence tomography substudies. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008768.
16. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2207-17.
17. Simsek C, Karanasos A, Magro M, et al. Long-term invasive follow-up of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: five-year results of multiple invasive imaging modalities. *Euro-Intervention* 2016;11:996-1003.
18. Bourantas CV, Zanchin T, Torii R, et al. Shear stress estimated by quantitative coronary angiography predicts plaques prone to progress and cause events. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13:2206-19.
19. Stone PH, Maehara A, Coskun AU, et al. Role of low endothelial shear stress and plaque characteristics in the prediction of nonculprit major adverse cardiac events: the PROSPECT study. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:462-71.
20. Stone GW, Maehara A, Muller JE, et al. Plaque characterization to inform the prediction and prevention of periprocedural myocardial infarction during percutaneous coronary intervention: the CANARY trial (Coronary Assessment by Near-infrared of Atherosclerotic Rupture-prone Yellow). *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:927-36.
21. Stone GW, Généreux P, Harrington RA, et al. Impact of lesion complexity on peri-procedural adverse events and the benefit of potent intravenous platelet adenosine diphosphate receptor inhibition after percutaneous coronary intervention: core laboratory analysis from 10 854 patients from the CHAMPION PHOENIX trial. *Eur Heart J* 2018;39:4112-21.
22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;41:407-77.
23. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004;90:1385-91.
24. Cerrato E, Mejía-Rentería H, Dehbi H-M, et al. Revascularization deferral of non-culprit stenoses based on fractional flow reserve: one-year outcomes of 8579 patients. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:1894-903.
25. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:1411-21.
26. McPherson JA, Maehara A, Weisz G, et al. Residual plaque burden in patients with acute coronary syndromes after successful percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Img* 2012; 5: 576-85.
27. Onuma Y, Honda Y, Asano T, et al. Randomized comparison between everolimus-eluting bioresorbable scaffold and metallic stent: multimodality imaging through 3 years. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:116-27.
28. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med* 2017;376: 2319-28.
29. 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* 2019;4:1261-9.
30. 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* 2017;70: 2863-74.
31. Tanaka A, Latib A, Kawamoto H, et al. Clinical outcomes of a real-world cohort following bioresorbable vascular scaffold implantation utilising an optimised implantation strategy. *Euro-Intervention* 2017;12:1730-7.
32. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, et al. Pre-dilatation, sizing and post-dilatation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *Euro-Intervention* 2017;12:2110-7.
33. Ali ZA, Karimi Galougahi K, Shlofmitz R, et al. Imaging-guided pre-dilatation, stenting, post-dilatation: a protocolized approach highlighting the importance of intravascular imaging for implantation of bioresorbable scaffolds. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16:431-40.
34. Costantini CR, Denk MA, De Macedo RM, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold outcomes following implantation with routine intravascular imaging guidance. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020 Jan 8 [E-pub ahead of print].
35. Verheye S, Martinet W, Kockx MM, et al. Selective clearance of macrophages in atherosclerotic plaques by autophagy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:706-15.

PALABRAS CLAVE armazón vascular bioabsorbible, enfermedad arterial coronaria, pronóstico, stent, placa vulnerable

APÉNDICE En la versión *online* de este artículo puede consultarse una lista de los investigadores, los centros y las organizaciones de investigación que participaron en el estudio PROSPECT ABSORB, así como las tablas y figuras complementarias.