

Artículo original

Efecto del armazón bioabsorbible liberador de everolimus en la aterosclerosis coronaria



Carlos M. Campos^{a,b,c}, Hector M. Garcia-Garcia^{a,*}, Takashi Muramatsu^{a,d}, Pedro de Araujo Gonçalves^{e,f,g}, Yoshinobu Onuma^a, Dariusz Dudek^h, Leif Thuesenⁱ, Mark W.I. Webster^j, Pieter Kitslaar^{k,l}, Susan Veldhof^m, Johan H.C. Reiber^{k,l}, Koen Nieman^{a,n}, John A. Ormiston^j y Patrick W. Serruys^o

^a Department of Cardiology, Erasmus University Medical Centre, Thoraxcenter, Rotterdam, Países Bajos

^b Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brasil

^c Department of Interventional Cardiology, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil

^d Department of Cardiology, Fujita Health University Hospital, Toyoake, Japón

^e Cardiology Department, Hospital de Santa Cruz, CHLO, Lisboa, Portugal

^f Hospital da Luz, Cardiovascular Center, ESS, Lisboa, Portugal

^g CEDOC, Chronic Diseases Research Center, FCM-NOVA, Lisboa, Portugal

^h Jagiellonian University, Cracovia, Polonia

ⁱ Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Skejby, Dinamarca

^j Auckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda

^k Medis Medical Imaging Systems B.V., Leiden, Países Bajos

^l Division of Image Processing, Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

^m Abbott Vascular, Diegem, Bélgica

ⁿ Department of Radiology, Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

^o International Centre for Circulatory Health, NHLI, Imperial College London, Londres, Reino Unido

Historia del artículo:

Recibido el 16 de marzo de 2015

Aceptado el 28 de julio de 2015

On-line el 28 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Absorb

Aterosclerosis

Angiografía coronaria con tomografía
computarizada

Placa coronaria

Progresión de la enfermedad

RESUMEN

Introducción y objetivos: Se ha demostrado que el armazón vascular bioabsorbible Absorb produce una disminución del área total de las placas en el segmento tratado. Sin embargo, no se sabe si el tamaño de la placa se modifica tan solo en los segmentos tratados con armazones o si la modificación se extiende también a otros segmentos coronarios.

Métodos: El Absorb Cohort A es un estudio prospectivo de un solo grupo, en el que se evalúan variables de valoración de seguridad y de resultados en exploraciones de imagen en 30 pacientes tratados mediante intervención coronaria percutánea con el armazón vascular bioabsorbible Absorb de primera generación. Se utilizaron exploraciones de tomografía computarizada multicorte no invasivas de 18 pacientes a los 18 meses y a los 5 años de seguimiento. El presente estudio es una comparación intraindividual de segmentos de características comparables (normalizados respecto a la longitud del segmento) de la región tratada con armazones frente a segmentos no tratados, en la que se evaluó el volumen de la luz vascular, el volumen del vaso, el volumen de las placas, la carga de placa y el cambio porcentual en el volumen de ateroma de las placas.

Resultados: Se pudo analizar los 18 segmentos tratados con armazones. De los segmentos a los que no se aplicó la intervención, 1 de un total de 72 presentó un artefacto de movimiento y fue excluido. La comparación de exploraciones secuenciales puso de manifiesto que los segmentos tratados con armazones no presentaban un cambio significativo de la carga media de placas, el volumen total de ateroma, el volumen total de la luz o el volumen del vaso entre los 18 meses y los 5 años. En cambio, los segmentos no tratados mostraban un aumento significativo de la carga de placa ($2,7 \pm 6,5\%$; $p < 0,01$) y los volúmenes de placas normalizados ($8,0 \pm 22,8 \text{ mm}^3$; $p < 0,01$). Esto dio lugar a una diferencia significativa en la carga de placa entre los segmentos tratados con armazones y los no tratados ($p = 0,03$).

Conclusiones: En esta pequeña serie, el armazón vascular bioabsorbible Absorb mostró potencial de aportar un beneficio adicional al del tratamiento farmacológico en cuanto a la reducción local de la progresión en el porcentaje de carga de placa. Se deberá confirmar estos resultados en estudios más amplios.

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.10.008>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:91-3.

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Erasmus University Medical Centre, z120 Dr Molerwaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, Países Bajos.
Correo electrónico: hect2701@gmail.com (H.M. Garcia-Garcia).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.031>

0300-8932/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of the Everolimus-eluting Bioresorbable Scaffold in Coronary Atherosclerosis

ABSTRACT

Keywords:

Absorb
Atherosclerosis
Computed tomography coronary angiography
Coronary plaque
Disease progression

Introduction and objectives: The Absorb bioresorbable vascular scaffold has been shown to decrease total plaque areas in the treated segment. However, it is unknown whether plaque size is modified in scaffolded segments only or whether the modification extends to other coronary segments.

Methods: Absorb Cohort A is a single-arm, prospective study, with safety and imaging endpoints, in which 30 patients underwent percutaneous coronary intervention with the first generation Absorb bioresorbable vascular scaffold. Noninvasive multislice computed tomography imaging was performed in 18 patients at 18 months and 5 years of follow-up. The present study was an inpatient comparison of matched segments (normalized by the segment length) of the scaffolded region with nonintervened segments for lumen volume, vessel volume, plaque volume, plaque burden, and percent change in plaque atheroma volume.

Results: All 18 scaffolded segments could be analyzed. In the nonintervened segments, 1 of 72 segments had a motion artifact and was excluded. Serial comparison showed that the scaffolded segments showed no significant change in the mean plaque burden, total atheroma volume, total lumen volume, or vessel volume between 18 months and 5 years. Conversely, the untreated segments showed a significant increase in plaque burden ($2.7 \pm 6.5\%$; $P < .01$) and normalized plaque volumes ($8.0 \pm 22.8 \text{ mm}^3$; $P < .01$). This resulted in a significant difference in plaque burden between scaffolded and nonintervened segments ($P = .03$).

Conclusions: In this small series, the Absorb bioresorbable vascular scaffold showed the potential to provide an additional benefit to pharmacological therapy in locally reducing progression of percent plaque burden. These findings need to be confirmed in larger studies.

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

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

BVS: armazón vascular bioabsorbible
TC: tomografía computarizada
TCMC: tomografía computarizada multicorte
VTA: volumen total de ateroma

INTRODUCCIÓN

La introducción clínica de los armazones vasculares bioabsorbibles (*bioresorbable vascular scaffold* [BVS]) fue la cuarta revolución en la cardiología intervencionista. Estos dispositivos tienen como característica diferencial la capacidad de proporcionar un armazón temporal, que es necesario para mantener la permeabilidad del vaso tras la intervención, y permitir luego un restablecimiento gradual de la fisiología y la integridad vasculares^{1–3}. De entre las posibles ventajas de los BVS, la reducción de la placa aterosclerótica y el aumento tardío de la luz en las regiones tratadas^{3–5} pueden constituir un cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad coronaria.

Se ha demostrado que con el tratamiento farmacológico, dependiendo del perfil clínico del paciente, es posible fomentar la regresión de la placa^{6–8}. En consecuencia, la regresión de la placa en los pacientes tratados con BVS puede no estar relacionada con el dispositivo en sí, sino más bien con el efecto del tratamiento farmacológico en un vaso sanguíneo al que se libera de su jaula interna.

El objetivo del presente estudio es llevar a cabo una comparación intraindividual de la evolución natural de la aterosclerosis coronaria en los segmentos tratados con el BVS de ácido poli-L-láctico liberador de everolimus (Absorb BVS de primera generación, Abbott Vascular; Santa Clara, California, Estados Unidos) frente a no tratados en el ensayo *Absorb Cohort A* evaluados por tomografía computarizada multicorte (TCMC).

MÉTODOS

Población en estudio

El diseño del ensayo *Absorb Cohort A* ya se ha descrito anteriormente⁹. Brevemente, se trata de un estudio prospectivo, abierto y de un solo grupo con objetivos de seguridad y de exploraciones de imagen. Se incluyó a un total de 30 pacientes de cuatro centros participantes entre marzo y julio de 2006. Los pacientes tenían más de 18 años y diagnóstico de isquemia estable, inestable o silente. Todas las lesiones tratadas (estenosis > 50% del diámetro) eran lesiones únicas, aparecidas *de novo* en arterias coronarias nativas de 3,0 mm de diámetro y apropiadas para el uso de un armazón de 12 o 18 mm. Los criterios de exclusión principales fueron: pacientes con infarto agudo de miocardio, arritmias inestables o fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%, lesiones de reestenosis, lesiones situadas en la arteria coronaria principal izquierda, lesiones que afectaran a una rama lateral de diámetro > 2 mm y presencia de un trombo u otra estenosis clínicamente relevante en el vaso diana. Los comités de ética de los centros participantes aprobaron el protocolo y los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión. Los objetivos clínicos se evaluaron a los 30 días, a los 6 y los 9 meses y tras 1, 2, 3, 4 y 5 años. Se realizaron exploraciones de imagen no invasivas con TCMC a los 18 meses y a los 5 años de seguimiento.

Dispositivo en estudio

El dispositivo en estudio ya se ha descrito en otra publicación⁹. De manera resumida, el dispositivo hecho de polímero está formado por una estructura básica de ácido poli-L-láctico recubierta de ácido poli-D-L-láctico, que contiene y controla la liberación del fármaco antiproliferativo everolimus. El Absorb BVS de primera generación tiene un perfil transversal de 1,4 mm en

aros circulares de poli-L-láctico con *struts* de 150 μm de grosor unidos directamente o mediante puentes directos. Los dos extremos del armazón tienen dos marcadores metálicos radiopacos transparentes. Las dosis de everolimus que contiene el Absorb BVS 1.0 son de 98 μg en el armazón de 12 mm y 153 μg en el de 18 mm.

Angiografía con tomografía computarizada multicorte

Los escáneres de tomografía computarizada (TC) utilizados son los TC de 64 cortes (Brilliance 64, Philips; Best, Países Bajos; y CVi, GE Healthcare; Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos), los de TC de 256 cortes (iCT, Philips) y los de TC de 320 cortes.

Se utilizó TC (Aquilion One, Toshiba; Nasu, Japón), TC de doble fuente de 64 cortes (Definition, Siemens AG; Forchheim, Alemania) y TC de doble fuente de 128 cortes (Definition Flash, Siemens). Se aplicaron técnicas estándares de adquisición de imágenes, que incluían el uso de bloqueadores beta en los pacientes con una frecuencia cardíaca rápida, parámetros de tubo dependientes del tamaño del paciente (80-140 kV) y protocolos de examen axial en los pacientes con frecuencias cardíacas bajas, con objeto de reducir las dosis de radiación, todo ello a criterio de cada centro de estudio. Las imágenes se reconstruyeron usando cortes finos (0,5-0,67 mm) y filtros de reconstrucción suaves medios, con una o varias fases del ciclo cardíaco en función del protocolo de examen.

Análisis de la tomografía computarizada multicorte

El análisis de la TCMC se realizó según una metodología establecida^{3,10-12}. Todas las series de datos se transfirieron a una estación de trabajo *offline*, para analizarlas con un programa informático semiautomático de análisis de placas (QAngioCT Research Edition versión 2.1, Medis Medical Imaging Systems B.V.; Leiden, Países Bajos). La evaluación del volumen

de la luz interior y el volumen exterior del vaso sanguíneo se realizó con un enfoque escalonado. En primer lugar, se extrajo automáticamente una línea central con origen en el *ostium*. Con el programa informático se generaron imágenes reformateadas multiplanares rectificadas y se detectaron los bordes de la luz y del vaso longitudinalmente en cuatro proyecciones del vaso diferentes. Se examinaron las imágenes transversales de estos contornos longitudinales a intervalos de 0,5 mm y, en caso necesario, un observador experimentado se encargó de ajustarlas. Los ajustes para el nivel y la anchura de la ventana se fijaron en 740 y 220 UH respectivamente. Se utilizaron imágenes de magnitud de gradiente, que muestran el grado de cambio de atenuación en la TC, para facilitar la detección de los bordes de la luz y la pared vascular.

Solo se tuvo en cuenta para el análisis los vasos sanguíneos epicárdicos mayores, utilizando el modelo de 17 segmentos de la *American Heart Association* modificado para la clasificación de los segmentos coronarios (segmentos proximal y medio de las arterias coronarias derecha, circunfleja izquierda y descendente anterior izquierda)¹³. Las regiones tratadas con el armazón se delimitaron mediante marcadores radiopacos. Si había solapamiento de los *stents* metálicos ($n = 3$), las regiones tratadas con armazones se evaluaban hasta la zona sin interferencia del *stent*. En el presente estudio se utilizaron vasos coronarios nativos no tratados del mismo paciente para compararlos con las regiones tratadas con armazones evaluando los primeros dos segmentos proximales, divididos en proximal o distal según referencias anatómicas establecidas (figura 1)¹³.

Variables de valoración de las imágenes de tomografía computarizada multicorte

La normalización respecto a la longitud del segmento proporcionó una misma ponderación en cada paciente para el cálculo del volumen de ateroma y también para diversas longitudes de

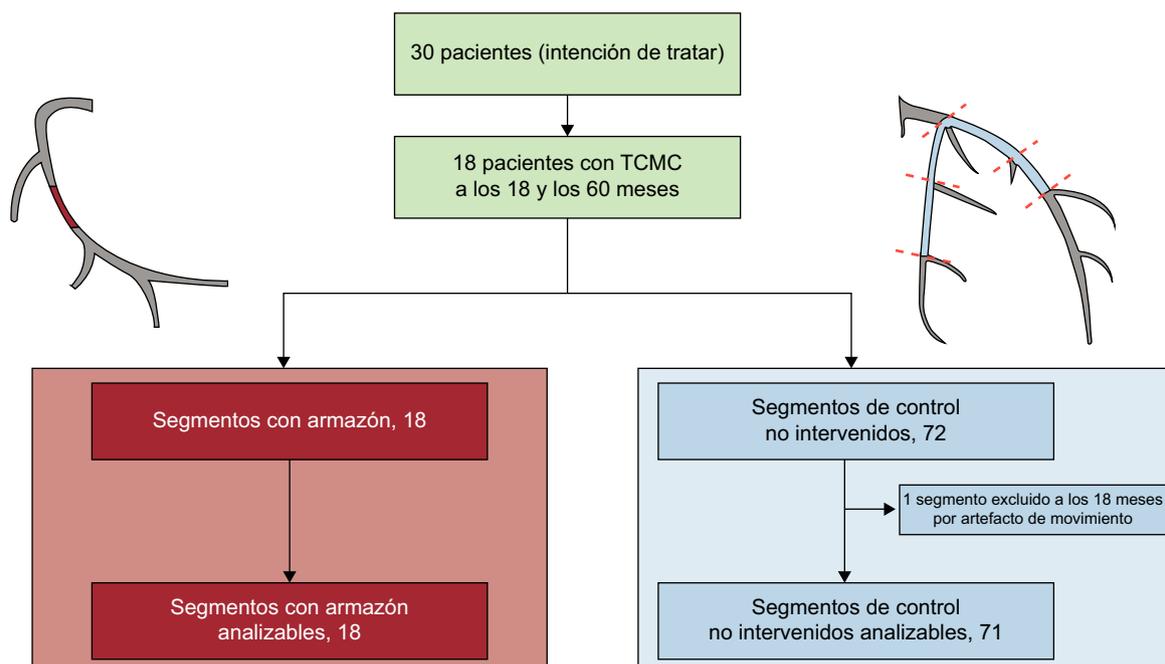


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio secuencial de tomografía computarizada multicorte durante 5 años. Los segmentos tratados con armazones (en rojo) fueron emparejados en los seguimientos a los 18 meses y los 5 años para la comparación secuencial. Los segmentos no tratados, delimitados por marcadores anatómicos (en azul) fueron emparejados en los seguimientos a los 18 meses y los 5 años para la comparación secuencial. En un segmento no tratado hubo un artefacto de movimiento a los 18 meses que impidió la comparación secuencial, por lo que fue excluido. TCMC: tomografía computarizada multicorte. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

segmentos entre las dos exploraciones^{10,14}. Se calcularon los siguientes parámetros similares a los de ecografía intravascular de los segmentos no tratados y los tratados con armazones después de la normalización:

Porcentaje de volumen de ateroma: $[(\text{volumen total del vaso} - \text{volumen total de la luz}) / \text{volumen total del vaso}] \times 100\%$.

Volumen total de ateroma (VTA) normalizado: $[(\text{volumen total del vaso} - \text{volumen total de la luz}) / \text{longitud del segmento}] \times \text{longitud media del segmento en la población}$.

Cambio porcentual normalizado del VTA (porcentaje cambio del VTA): $[(\text{VTA normalizado a los 5 años} - \text{VTA normalizado a los 18 meses}) / \text{VTA normalizado a los 18 meses}] \times 100\%$
 $\times \text{longitud media del segmento en la población}$.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según corresponda. Las variables discretas se presentan en forma de recuento y porcentaje. Las variables continuas determinadas en los dos momentos de valoración se compararon con la prueba de la t para muestras emparejadas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se aplicó un análisis de agrupamiento (*cluster analysis*) de media K empleando el nombre del segmento como variable discreta y el cambio en el porcentaje de volumen de ateroma como variable continua ([material suplementario](#)). Se llevaron a cabo análisis estadísticos con el programa SPSS versión 22.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se presentan las características demográficas de los pacientes; en la [figura 1](#) se muestra un diagrama de flujo del presente estudio. De los 30 pacientes incluidos en el ensayo *Absorb Cohort A*, a 18 se les realizaron exploraciones secuenciales de TCMC tras 18 meses y 5 años de seguimiento, y se los incluyó en el análisis. La media de edad era 62 ± 8 años; el 67% eran varones, el 6% presentaba diabetes mellitus y el 78% tenía angina de pecho estable. El vaso sanguíneo tratado con más frecuencia fue la arteria coronaria descendente anterior izquierda (44%) y la longitud media de la lesión en situación basal fue de $9,1 \pm 3,6$ mm.

Se pudo evaluar todos los armazones ($n = 18$) mediante TCMC en los seguimientos realizados a los 18 meses y a los 5 años. Por lo que respecta a los segmentos no tratados, de los 72 posibles analizables, se excluyó uno a los 18 meses debido a artefactos de movimiento ([figura 1](#)). La longitud media del armazón fue de $11,9 \pm 1,9$ mm y la longitud media de los segmentos no tratados, $22,6 \pm 11,7$ mm.

Comparación secuencial de los segmentos emparejados

Entre los seguimientos a los 18 meses y a los 5 años, los segmentos tratados con armazones no mostraron un cambio significativo en ninguno de los parámetros analizados, es decir, la carga total de placas, el VTA, el volumen total de la luz y el volumen del vaso ([tabla 2](#) y [figura 2](#)). En los segmentos de control hubo un aumento significativo en la carga aterosclerótica determinada por la media de la carga de placa (aumento del $2,7\% \pm 6,5\%$; $p = 0,03$) y el VTA (aumento de $8,0 \pm 22,8$ mm³; $p < 0,01$) ([tabla 2](#) y [figura 2](#)).

Tabla 1

Características clínicas y angiográficas basales ($n = 18$)

Edad (años)	62,1 \pm 7,8
Varones	12 (67)
Consumo actual de tabaco	2 (11)
Diabetes mellitus	1 (6)
Hipertensión	11 (61)
Hipercolesterolemia	13 (76)
Antecedentes familiares de enfermedad coronaria	13 (72)
Angina estable	14 (78)
Angina inestable	4 (22)
IM previo	2 (11)
Vaso diana	
ACD	4 (22)
DAI	8 (44)
CXI	6 (33)
Longitud de la lesión (mm)	9,1 \pm 3,6
Clasificación de la lesión según ACC/AHA	
B1	9 (50)
B2	9 (50)

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; ACD: arteria coronaria derecha; CXI: arteria coronaria circunfleja izquierda; DAI: arteria coronaria descendente anterior izquierda; IM: infarto de miocardio. Los datos expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

Comparación de la evolución natural de la aterosclerosis en los segmentos tratados con armazones frente a los no tratados

El cambio en el porcentaje de volumen de ateroma fue significativamente diferente en las regiones tratadas con armazones en comparación con los segmentos no tratados. La carga media de placas se redujo en un $1,2 \pm 7,7\%$ en los segmentos tratados con armazones mientras que aumentó en un $2,7 \pm 6,5\%$ en los segmentos no tratados ($p = 0,03$) ([tabla 2](#) y [figura 2](#)). Hubo también una tendencia a una diferencia en el cambio del VTA normalizado ($p = 0,10$) y en el cambio porcentual del VTA ($p = 0,09$) favorable a los segmentos tratados con armazones ([tabla 2](#), [figuras 2](#) y [3](#)). El cambio en el volumen del vaso fue solo ligeramente superior en los segmentos no tratados ($p = 0,72$). Aunque la diferencia entre los grupos no fue significativa, el mayor aumento en la carga de placas, sin un incremento proporcional del volumen del vaso, en el segmento no tratado dio lugar a un cambio en sentido contrario en el volumen de la luz; mientras que hubo un aumento de la luz (incremento de $3,7 \pm 14,4$ mm³) en el segmento tratado con el armazón, se observó una pérdida de luz en los segmentos no tratados (disminución de $3,4 \pm 19,8$ mm³; $p = 0,16$) ([tabla 2](#), [figuras 2](#) y [3](#)). En la [figura 4](#) se presenta un ejemplo de una comparación intraindividual de segmentos emparejados.

DISCUSIÓN

Los resultados principales de este estudio pueden resumirse como sigue: a) los segmentos tratados con el Absorb BVS 1.0 mostraron una estabilización del proceso aterosclerótico, sin que ello aparejara un cambio significativo en las dimensiones del vaso, la luz o las placas; b) los segmentos coronarios no tratados mostraron un aumento significativo del volumen de la placa y el porcentaje de volumen de ateroma; y c) la comparación de los segmentos tratados con armazones frente a los segmentos no tratados puso de manifiesto un efecto beneficioso significativo del armazón Absorb BVS por lo que respecta a la carga de placa.

Tabla 2

Resultados del análisis similar al de la ecografía intravascular mediante tomografía computarizada multicorte

	Armazón (n = 18)				No intervenidos (n = 71)				Armazón frente a sin VD*
	18 meses	5 años	Cambio	p	18 meses	5 años	Cambio	p	
Volumen de ateroma (%)	49,3 ± 10,5	48,1 ± 8,7	-1,2 ± 7,7	0,51	44,6 ± 9,9	47,3 ± 11,0	2,7 ± 6,5	< 0,01	0,03
Cambio del volumen total de ateroma (%)			0,6 ± 22,0				11,9 ± 25,6		0,09
Volumen total de ateroma normalizado (mm ³)	94,2 ± 34,6	92,6 ± 32,2	-1,6 ± 18,7	0,72	95,0 ± 33,5	103,0 ± 36,2	8,0 ± 22,8	< 0,01	0,10
Volumen total de luz normalizado (mm ³)	96,1 ± 33,6	99,8 ± 37,0	3,7 ± 14,4	0,28	122,2 ± 50,8	118,8 ± 51,7	-3,4 ± 19,83	0,16	0,16
Volumen del vaso normalizado (mm ³)	190,3 ± 54,9	192,4 ± 57,5	2,1 ± 16,4	0,59	217,2 ± 69,7	221,8 ± 67,6	4,6 ± 29,0	0,18	0,72

VD: vaso diana.

Los datos expresan mediana [intervalo intercuartílico] o media ± desviación estándar].

* Valor de p para los cambios.

La aterosclerosis coronaria ha planteado un verdadero reto a la práctica médica por lo que respecta a la reversión de su proceso inflamatorio progresivo crónico y los consiguientes síntomas y eventos coronarios^{6,8,10,15,16}. Además, hay muchos factores individuales e intervenciones terapéuticas que pueden influir en la modificación de la placa coronaria, como la diabetes mellitus, el perímetro de la cintura, el CD40L en suero, la presión arterial diastólica basal, el sexo y la capacidad de mejorar el perfil lipídico y la proteína C reactiva^{7,17-19}. El presente estudio, al realizar una comparación de segmentos emparejados por sus características en un mismo paciente, permitió por primera vez evaluar la progresión a largo plazo de la aterosclerosis en segmentos tratados con un

armazón y segmentos no tratados. Esto plantea la hipótesis de que el tratamiento local con el dispositivo Absorb BVS puede aportar un efecto beneficioso adicional al del tratamiento farmacológico por lo que respecta a la regresión de la aterosclerosis. Es importante señalar que la progresión de la aterosclerosis observada en los segmentos no tratados no difiere de lo indicado por estudios previos en los que se ha utilizado la misma metodología¹⁰ y no dio lugar a la aparición de eventos coronarios⁵.

La reducción de la carga de placa en los segmentos coronarios en los que se implantó el Absorb BVS ya se documentó anteriormente^{4,20}. La explicación de esta intervención puede estar en la capacidad de los inhibidores de diana de rapamicina de

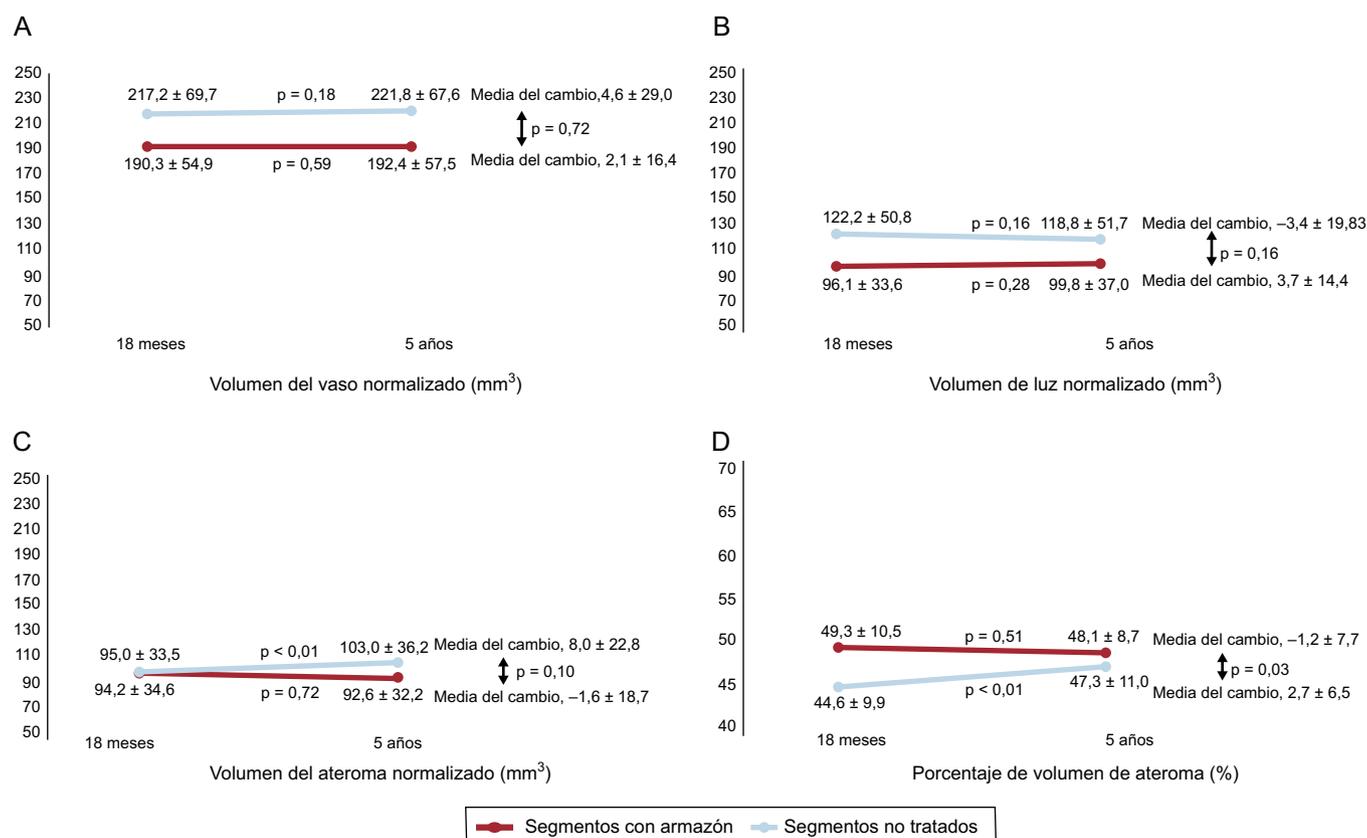


Figura 2. Parámetros similares a los de la ecografía intravascular en la tomografía computarizada multicorte. Los segmentos tratados con el armazón no mostraron un cambio significativo de los parámetros de volumen del vaso, la luz y la placa a lo largo del tiempo. Los segmentos no tratados mostraron un aumento del volumen de la placa (C), que corresponde a mayor porcentaje del área del vaso (D).

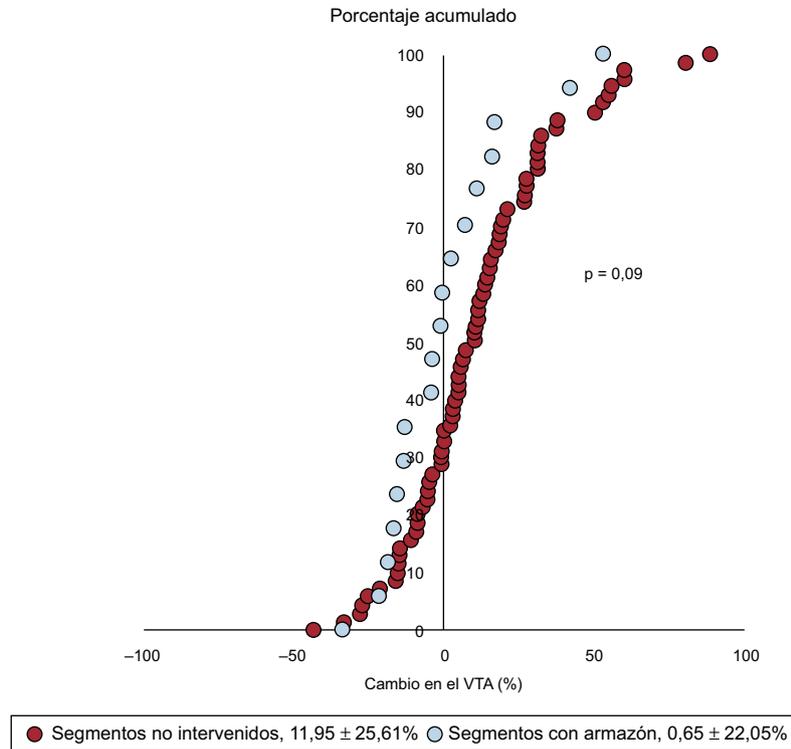


Figura 3. Porcentaje de cambio del volumen de ateroma en los vasos sanguíneos tratados con armazones (azul) y no tratados (rojo). Cada punto corresponde a un segmento. La desviación a la izquierda que se observa en las regiones tratadas con armazones corresponde a una tendencia a la regresión de la aterosclerosis en comparación con los vasos sanguíneos no tratados ($p = 0,09$). VTA: volumen total de ateroma. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

mamífero (mTOR [*mammalian target of rapamycin*]) de dificultar la formación de la placa aterosclerótica. La rapamicina y los rapalogos son inhibidores potentes de la proliferación de las células de músculo liso vascular. Los inhibidores de mTOR *complex* tienen propiedades antimacrofágicas a través de diferentes mecanismos como la regulación positiva de la inhibición de la proteína quimiotáctica monocitaria 1, el deterioro del reclutamiento de monocitos hacia el vaso sanguíneo, y la regulación negativa de la síntesis proteica *de novo*²¹. La inhibición de mTORC impide también la acumulación de lípidos en la placa, debido a la estimulación de la expulsión del colesterol y la regulación negativa de los receptores de antioxidantes *scavenger* y lipoproteínas de baja densidad²¹. Se ha planteado la hipótesis de que el everolimus podría producir una respuesta autofágica local que dé lugar a degradación y/o expulsión de los lípidos a través de lipofagia y pérdida de macrófagos en la placa²². De hecho, en estudios realizados en animales, se ha observado que la administración sistémica de rapamicina o everolimus fomenta de un 7 a un 85% de reducción de la placa^{21,23,24}. Sin embargo, este proceso no se ha esclarecido por completo, puesto que el Absorb BVS produce una elución del 80% del everolimus en un plazo de 30 días y la regresión de la placa en los pacientes tratados con el Absorb BVS solamente se produce después de transcurridos 2 años^{4,20}. También se plantea la hipótesis de que la desaparición de los *struts*, con el consiguiente encogimiento del tejido conjuntivo, podría reducir la carga de placa.

El efecto de cinco dispositivos coronarios en el tamaño de la placa evaluado mediante ecografía intravascular ya se comparó anteriormente: Absorb BVS liberador de everolimus comparado con Absorb BVS 1.0 y 1.1; *stent* metálico liberador de everolimus y Xience V; *stent* metálico sin recubrimiento frente a Vision, y *stent* metálico liberador de paclitaxel comparado con Taxus²⁰. A los 6 meses de seguimiento, todos los dispositivos habían inducido un

aumento del área total de las placas, pero el Vision y el Taxus indujeron aumentos superiores que los demás dispositivos (Absorb BVS [1.0 y 1.1] y Xience V) ($p = 0,0002$). La comparación realizada tras 2 años de seguimiento puso de manifiesto que el Absorb BVS 1.1 inducía un aumento del total de placa superior que el observado tras la intervención con Absorb BVS 1.0, Xience V y Taxus ($p = 0,0499$). Sin embargo, con el Absorb BVS 1.1, el total de placa mostró una reducción del 2,2% entre el primer y el tercer año. El dispositivo Taxus mostró un aumento del 9% del área del vaso, muy superior al observado con los dispositivos Absorb BVS, Xience V o Vision. Además, Haude et al²⁵ han descrito que el armazón farmacoactivo de magnesio absorbible (DREAMS [*drug-eluting absorbable magnesium scaffold*]) mostró reducción del área del vaso a los 6 meses, que fue aún más intensa entre los 6 y los 12 meses. Estas observaciones resaltan que la respuesta de la pared vascular varía según el diseño del dispositivo. En este momento no es posible explicar plenamente si es el fármaco, el polímero o los componentes de la estructura (metal frente a polímero) lo que desempeña el papel más determinante en la producción de estos cambios. Sin embargo, los dispositivos permanentes dificultan toda reducción adicional del tamaño de la placa al mantenerse de manera persistente en la pared del vaso. En cambio, los armazones bioabsorbibles se han diseñado para que actúen como un armazón temporal de la pared del vaso coronario; inhiban de manera efectiva la formación de neointima (liberando everolimus) y eviten las complicaciones tardías como la trombosis del *stent* gracias a su desaparición.

Además de la reducción de la carga de placa, se ha planteado la hipótesis de que el dispositivo Absorb BVS podría sellar los fibroateromas de cubierta fina, que son placas formadas por un núcleo lipídico con una delgada cubierta fibrosa ($< 65 \mu\text{m}$)²⁶. En un estudio de tomografía de coherencia óptica se observó que, 1 año después de implantarse el dispositivo Absorb BVS, hay

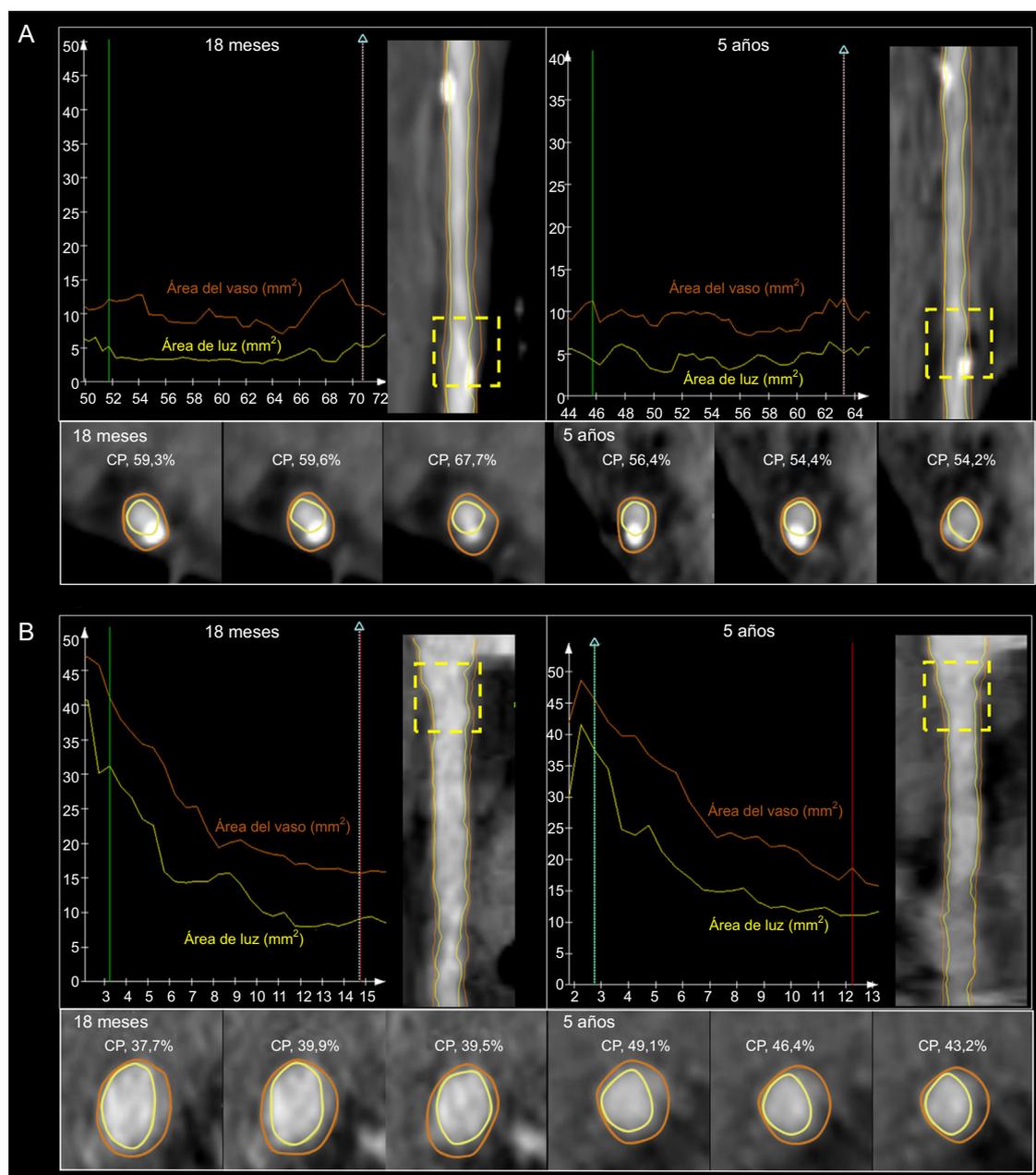


Figura 4. A: área de la luz y del vaso en un armazón implantado en la arteria coronaria descendente anterior izquierda a los 18 meses (panel superior izquierdo) y a los 5 años (panel superior derecho). Se produce un aumento del volumen de la luz y una disminución de la carga de placa (panel inferior). B: área de la luz y del vaso en el mismo paciente pero en la parte proximal de la arteria coronaria derecha a los 18 meses (panel superior izquierdo) y a los 5 años (panel superior derecho). Se produce un aumento de la carga de placa (panel inferior) y el volumen del vaso, con un leve aumento del volumen de la luz (panel inferior). CP: carga de placa.

formación de neot Tejido simétrico, con un grosor medio de $220 \mu\text{m}$ ²⁶. A medida que el dispositivo se va degradando por completo, esto puede favorecer el uso de un dispositivo bioabsorbible para el tratamiento de los fibroateromas de cubierta fina. Además, los estudios preclínicos han demostrado que el principal componente de la neointima después de implantar el dispositivo Absorb BVS es tejido fibroso, mientras que la fibrina y las células granulomatosas son infrecuentes en un seguimiento a largo plazo²⁷.

Por último, el presente estudio documenta la evaluación no invasiva más prolongada que se haya publicado tras el implante del dispositivo Absorb BVS y demuestra la viabilidad de uso de la TCMC en el seguimiento de los pacientes con dispositivos poliméricos bioabsorbibles y la cuantificación de la carga aterosclerótica de todo el árbol coronario.

Limitaciones

El presente estudio es un análisis retrospectivo para evaluar a los pacientes de un ensayo que era el primero realizado en seres humanos y en el que participaron pacientes de baja complejidad clínica y anatómica. Nuestros resultados deben considerarse generadores de hipótesis, dado el pequeño tamaño de la muestra que se describe aquí, que no permite llegar a conclusiones definitivas respecto a que el dispositivo Absorb BVS deba usarse como tratamiento estándar para la regresión de la placa. Además, los estudios de progresión y regresión han puesto de manifiesto que, cuanto mayor sea el porcentaje de volumen de ateroma en la situación basal, mayor es la probabilidad de regresión. Esta observación podría tener influencia en la regresión más pronunciada en los segmentos tratados con armazones. El estudio

actualmente en curso *Multicentre Prospective Natural History Study Using Multimodality Imaging in Patients With Acute Coronary Syndromes* (PROSPECT ABSORB; identificador de *ClinicalTrials.gov*: NCT02171065) examinará si el tratamiento de las lesiones con una carga de placa $\geq 70\%$ con el dispositivo Absorb BVS junto con el tratamiento médico óptimo permite aumentar de manera segura el diámetro mínimo de la luz a los 2 años en comparación con el tratamiento médico óptimo solo, y podrá aportar nuevas evidencias a este respecto.

CONCLUSIONES

En esta pequeña serie, el dispositivo Absorb BVS mostró potencial para aportar un beneficio adicional al del tratamiento farmacológico en la reducción local de la progresión en el porcentaje de carga de placa. Estos resultados deberán confirmarse en estudios más amplios.

FINANCIACIÓN

Abbott Vascular (Santa Clara, California, Estados Unidos) ha patrocinado el ensayo *Absorb Cohort A*.

CONFLICTO DE INTERESES

S. Veldhof es empleado a tiempo completo de Abbott Vascular, Diegem, Bélgica.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recsep.2015.07.031.

BIBLIOGRAFÍA

- Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J*. 2012;33:16b-25b.
- Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. *J Invasive Cardiol*. 2006;18:70-4.
- Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Campos CM, Muramatsu T, Nakatani S, Zhang YJ, et al. Assessing bioresorbable coronary devices: methods and parameters. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1130-48.
- Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Muramatsu T, Van Geuns RJ, De Bruyne B, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention*. 2014;9:1271-84.
- Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, Webster M, Nieman K, Garcia-Garcia HM, et al. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:999-1009.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:499-508.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
- Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371:899-907.
- Papadopoulos SL, Neefjes LA, Garcia-Garcia HM, Flu WJ, Rossi A, Dharampal AS, et al. Natural history of coronary atherosclerosis by multislice computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3 Suppl):S28-37.
- Boogers MJ, Broersen A, Van Velzen JE, De Graaf FR, El-Naggar HM, Kitslaar PH, et al. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. *Eur Heart J*. 2012;33:1007-16.
- De Graaf MA, Broersen A, Kitslaar PH, Roos CJ, Dijkstra J, Lelieveldt BP, et al. Automatic quantification and characterization of coronary atherosclerosis with computed tomography coronary angiography: cross-correlation with intravascular ultrasound virtual histology. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:1177-90.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51:5-40.
- Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention*. 2011;6:1123-30.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65.
- Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbæk H, Roffi M, Holmvang L, et al; IBIS 4 (Integrated Biomarkers and Imaging Study-4) Trial Investigators (NCT00962416). Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J*. 2015;36:490-500.
- Garcia-Garcia HM, Klauss V, Gonzalo N, Garg S, Onuma Y, Hamm CW, et al. Relationship between cardiovascular risk factors and biomarkers with necrotic core and atheroma size: a serial intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:695-703.
- Puri R, Nissen SE, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, et al. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:1818-25.
- Puri R, Nissen SE, Libby P, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. *Circulation*. 2013;128:2395-403.
- Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Campos CM, Onuma Y. Differential impact of five coronary devices on plaque size: Insights from the ABSORB and SPIRIT trials. *Int J Cardiol*. 2014;175:441-5.
- Martinet W, De Loof H, De Meyer GR. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2014;233:601-7.
- Croons V, Martinet W, Herman AG, Timmermans JP, De Meyer GR. Selective clearance of macrophages in atherosclerotic plaques by the protein synthesis inhibitor cycloheximide. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320:986-93.
- Pakala R, Stabile E, Jang GJ, Clavijo L, Waksman R. Rapamycin attenuates atherosclerotic plaque progression in apolipoprotein E knockout mice: inhibitory effect on monocyte chemotaxis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46:481-6.
- Mueller MA, Beutner F, Teupser D, Ceglarek U, Thiery J. Prevention of atherosclerosis by the mTOR inhibitor everolimus in LDLR^{-/-} mice despite severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008;198:39-48.
- Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet*. 2013;381:836-44.
- Brugaletta S, Radu MD, Garcia-Garcia HM, Heo JH, Farooq V, Girasis C, et al. Circumferential evaluation of the neointima by optical coherence tomography after ABSORB bioresorbable vascular scaffold implantation: can the scaffold cap the plaque? *Atherosclerosis*. 2012;221:106-12.
- Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, Okamura T, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation*. 2010;122:2288-300.