

## Artículo original

# Angina e isquemia a los 2 años con armazón vascular bioabsorbible y *stents* farmacoactivos metálicos. Estudio ESTROFA Isquemia AVB-SFAM



José M. de la Torre Hernández<sup>a,\*</sup>, José R. Rumoroso<sup>b</sup>, Soledad Ojeda<sup>c</sup>, Salvatore Brugaletta<sup>d</sup>, José D. Cascón<sup>e</sup>, Cristina Ruisánchez<sup>a</sup>, Joaquín Sánchez Gila<sup>f</sup>, Jessica Roa<sup>g</sup>, Helena Tizón<sup>h</sup>, Hipólito Gutiérrez<sup>i</sup>, Mariano Larman<sup>j</sup>, Tamara García Camarero<sup>a</sup>, Eduardo Pinar<sup>k</sup>, José F. Díaz<sup>g</sup>, Manuel Pan<sup>c</sup>, Miren Morillas Bueno<sup>b</sup>, José M. Oyonarte<sup>f</sup>, Luis Ruiz Guerrero<sup>a</sup>, Mireia Ble<sup>h</sup>, Ramón Rubio Patón<sup>e</sup>, Román Arnold<sup>i</sup>, Kattalin Echegaray<sup>j</sup>, Gonzalo de la Morena<sup>k</sup> y Manel Sabate<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Cantabria, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Galdácano, Galdácano, Vizcaya, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clinic, Barcelona, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Cartagena, Cartagena, Murcia, España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>h</sup>Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>i</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España

<sup>j</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

<sup>k</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

## Historia del artículo:

Recibido el 6 de diciembre de 2016

Aceptado el 16 de marzo de 2017

On-line el 24 de junio de 2017

## Palabras clave:

Armazón bioabsorbible

Stent farmacoactivo

Angina

Isquemia

Ecografía de estrés

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los armazones vasculares bioabsorbibles (AVB) tienen el potencial de restaurar la vasomotilidad, pero se desconocen las implicaciones clínicas. En este estudio se evalúan la angina y la isquemia a largo plazo tras el implante de AVB y *stents* farmacoactivos metálicos (SFAM).

**Métodos:** Estudio multicéntrico, que incluyó a pacientes tras  $24 \pm 6$  meses de evolución sin eventos a los que se realizó ecografía de estrés y se aplicó el *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ). El objetivo primario fue el resultado positivo en la ecografía de estrés.

**Resultados:** Se incluyó a 102 pacientes tratados con AVB y 106 con SFAM, sin diferencias basales significativas. Se produjo recurrencia de la angina en 18 pacientes (17,6%) con AVB frente a 25 (23,5%) con SFAM ( $p = 0,37$ ), pero los resultados del SAQ fueron significativamente mejores en el grupo AVB (frecuencia de angina,  $96,0 \pm 8,0$  frente a  $89,2 \pm 29,7$ ;  $p = 0,02$ ). La ecografía de estrés fue positiva en 11/92 (11,9%) con AVB frente a 9/96 (9,4%) con SFAM ( $p = 0,71$ ) y se indujo angina en 2/102 (1,9%) frente a 7/106 (6,6%) ( $p = 0,18$ ), pero el desempeño en el ejercicio fue mejor con AVB incluso en aquellos con tests positivos (duración del ejercicio,  $9,0 \pm 2,0$  frente a  $7,7 \pm 1,8$  min;  $p = 0,02$ ). Un análisis por puntuación de propensión de tratamiento ofreció resultados similares.

**Conclusiones:** El objetivo primario fue comparable en ambos grupos. La recurrencia de la angina fue similar entre los tratados con AVB y con SFAM. El mejor estado funcional, medido por SAQ y nivel de ejercicio, detectado en pacientes con AVB tendría que confirmarse en futuros estudios.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Angina and Ischemia at 2 Years With Bioresorbable Vascular Scaffolds and Metallic Drug-eluting Stents. ESTROFA Ischemia BVS-mDES Study

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Bioresorbable vascular scaffolds (BVS) have the potential to restore vasomotion but the clinical implications are unknown. We sought to evaluate angina and ischemia in the long-term in patients treated with BVS and metallic drug-eluting stents (mDES).

**Methods:** Multicenter study including patients with  $24 \pm 6$  months of uneventful follow-up, in which stress echocardiography was performed and functional status was assessed by the Seattle Angina Questionnaire (SAQ). The primary endpoint was a positive result in stress echocardiography.

## Keywords:

Bioresorbable scaffold

Drug-eluting stent

Angina

Ischemia

Stress echocardiography

\* Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. Valdecilla 25, 39012 Santander, Cantabria, España.

Correo electrónico: [he1thj@humv.es](mailto:he1thj@humv.es), [chematorre60@gmail.com](mailto:chematorre60@gmail.com) (J.M. de la Torre Hernández).

**Results:** The study included 102 patients treated with BVS and 106 with mDES. There were no differences in the patients' baseline characteristics. Recurrent angina was found in 18 patients (17.6%) in the BVS group vs 25 (23.5%) in the mDES group ( $P = .37$ ), but SAQ results were significantly better in the BVS group (angina frequency  $96.0 \pm 8.0$  vs  $89.2 \pm 29.7$ ;  $P = .02$ ). Stress echocardiography was positive in 11/92 (11.9%) of BVS patients vs 9/96 (9.4%) of mDES patients in the ( $P = .71$ ) and angina was induced in 2/102 (1.9%) vs 7/106 (6.6%) ( $P = .18$ ), respectively, but exercise performance was better in the BVS group even in those with positive tests (exercise duration  $9.0 \pm 2.0$  minutes vs  $7.7 \pm 1.8$  minutes;  $P = .02$ ). A propensity score matching analysis yielded similar results.

**Conclusions:** The primary endpoint was similar in both groups. In addition, recurrent angina was similar in patients with BVS and mDES. The better functional status, assessed by means of SAQ and exercise performance, detected in patients receiving BVS should be confirmed in further studies.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

AVB: armazones vasculares bioabsorbibles  
 ECG: electrocardiograma  
 ECO: ecocardiografía  
 SAQ: *Seattle Angina Questionnaire*  
 SFAM: *stents* farmacoactivos metálicos

## INTRODUCCIÓN

La reaparición de la angina tras una revascularización percutánea con *stents* farmacoactivos sigue siendo un problema clínico que plantea un verdadero reto<sup>1,2</sup>. Una de las causas es las características vasomotoras anormales existentes en el segmento en donde se ha implantado el *stent* y la disfunción microvascular que puede asociarse<sup>3</sup>. A este respecto, los armazones vasculares bioabsorbibles (AVB) aportan la posibilidad de superar las limitaciones inherentes a los *stents* farmacoactivos metálicos (SFAM)<sup>4–12</sup>. En el ensayo ABSORB II, un análisis *post-hoc* puso de manifiesto que la tasa acumulada de recurrencia o empeoramiento de la angina descrita por el centro a los 12 meses era inferior con el uso de AVB que con el *stent* de cobalto-cromo<sup>13</sup>. Sin embargo, en ese ensayo no se observaron diferencias en los resultados del *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) a los 12 meses ni a los 3 años<sup>13,14</sup>. En el ensayo ABSORB III, más amplio, no se observaron diferencias en las tasas de angina notificada por el paciente a los 12 meses entre el *stent* metálico liberador de everolimus y el AVB<sup>15</sup>.

En este estudio multicéntrico, se evalúa la angina recurrente, el estado funcional y la isquemia en la ecocardiografía (ECO) de estrés tras el primer año del implante en una población cuidadosamente seleccionada para asegurar una interpretación adecuada de los síntomas y los resultados de las pruebas.

## MÉTODOS

### Población de pacientes

Se llevó a cabo en 11 hospitales terciarios un estudio multicéntrico, de carácter retrospectivo en la fase de selección de pacientes para la inclusión y de tipo prospectivo en cuanto a la realización de todos los métodos del estudio, incluida la evaluación clínica y las ECO.

En todos los centros se realizó un examen de selección inicial de todos los pacientes a los que se había practicado una revascularización percutánea con un AVB o un SFAM  $24 \pm 6$  meses antes, y se consideró a aquellos cuyo curso clínico no había tenido incidencias (muerte, síndrome coronario agudo, ictus o revascularización) hasta la fecha de dicho examen de selección. En una segunda fase, se

emparejó a los pacientes por edad y se los seleccionó para el estudio si cumplían los siguientes criterios: a) tratados solo con un AVB o solo con un SFAM, no con ambos dispositivos; b) sin intervenciones de angioplastia primaria; c) obtención de una revascularización completa (ausencia de lesiones > 50% en vasos > 1,5 mm dejadas sin tratar); d) sin tratamiento de bifurcaciones; e) vasos sin afección difusa distal en la evaluación visual; f) ausencia de antecedentes de infarto, intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización arterial coronaria; g) ausencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His en el electrocardiograma (ECG); h) ausencia de hipertrofia ventricular izquierda grave; i) ausencia de valvulopatía cardíaca moderada o grave; j) ausencia de tratamiento con digoxina; k) fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 50%; l) ausencia de acinesia en los segmentos miocárdicos irrigados por los vasos tratados; m) ausencia de claudicación intermitente; n) ausencia de enfermedad pulmonar crónica; o) ausencia de limitaciones ortopédicas para el ejercicio (p. ej., artrosis); p) ausencia de tratamiento analgésico crónico; q) ausencia de contraindicaciones para una prueba de esfuerzo, y r) ausencia de enfermedades o trastornos que impidieran la participación apropiada en los procedimientos aplicados en el estudio. Se exigió el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de aplicar los procedimientos del estudio.

Los objetivos de este conjunto de criterios eran: a) evitar la inclusión de pacientes con una reestenosis en el *stent* significativa (la inclusión de pacientes con un seguimiento sin incidencias > 18 meses evita con alta probabilidad la inclusión de pacientes con reestenosis significativas, ya que estas suelen manifestarse en los primeros 18 meses; además se supone que, después de transcurrido ese tiempo, los AVB, aunque no se han absorbido por completo, han perdido la mayor parte de su integridad mecánica); b) evitar la inclusión de pacientes que presentaran todas las demás posibles causas de isquemia, aparte de las derivadas del segmento con implante de *stent*, como las relacionadas con lesiones no tratadas en el vaso diana u otros, la enfermedad distal en el vaso diana o las ramas laterales enjauladas por el *stent*; c) impedir la inclusión de pacientes que tuvieran causas bien conocidas de resultados falsos positivos o falsos negativos en ECO/ECG de estrés; d) impedir la inclusión de pacientes con condiciones que impidieran la realización y la interpretación adecuadas de una prueba de esfuerzo, debido a los resultados del ECG, los signos ecocardiográficos o los síntomas, y e) dado que los pacientes tratados con AVB tenían una edad significativamente menor que los tratados con SFAM, fue necesario un proceso previo de emparejamiento por edad.

El estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación de cada uno de los centros participantes.

### Evaluación sintomática

Se preguntó a los pacientes acerca de la presencia y las características de cualquier tipo de síntoma aparecido durante el

seguimiento tras la intervención coronaria percutánea. Se administró el SAQ a todos los pacientes, con o sin síntomas recurrentes. La puntuación del SAQ se obtiene asignando a cada respuesta un valor ordinal, empezando con 1 para la respuesta que indica el nivel mínimo de función y sumando los diversos ítems dentro de cada una de las 5 escalas<sup>16</sup>. A continuación, las puntuaciones de la escala se transforman a un intervalo de valores de 0 a 100 restando la puntuación más baja posible de la escala, dividiendo por el intervalo de la escala y multiplicando por 100. Dado que cada escala supervisa una única dimensión de la enfermedad coronaria, no se genera una puntuación general de resumen. Los cardiólogos clínicos que realizaron estas evaluaciones no conocían el grupo de tratamiento al que pertenecían los pacientes.

### Protocolo de la prueba de esfuerzo con registro electrocardiográfico

La prueba de esfuerzo, que incluye el registro del ECG, se realizó según el protocolo de Bruce en cinta ergométrica. La finalización de la prueba quedó al criterio del personal encargado de la prueba, pero siguió estrictamente las recomendaciones de las guías y la buena práctica clínica<sup>17</sup>. Se registraron las siguientes variables: a) tiempo de ejercicio; b) porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima alcanzada; c) equivalentes metabólicos, y d) doble producto máximo. Una prueba se consideró positiva clínicamente si el paciente refería síntomas compatibles con la angina durante o inmediatamente después del ejercicio. Una prueba se consideró positiva según el ECG si detectaba una depresión del segmento ST  $\geq 0,1$  mV (1 mm), medida 80 ms después del punto J, durante el ejercicio o inmediatamente después. El personal que realizó e interpretó estas pruebas no conocía el grupo de tratamiento al que pertenecía el paciente.

### Protocolo de la ecocardiografía de estrés

Se realizó una ECO transtorácica bidimensional desde las vistas apical y paraesternal, antes de la prueba de esfuerzo e inmediatamente después ( $< 1$  min)<sup>18</sup>. En todos los casos, se obtuvieron 5 vistas de ECO (eje largo y eje corto desde la vista paraesternal y de 2, 3 y 4 cámaras desde la vista apical). Se presentó un conjunto de imágenes digitales en un formato de 4 por pantalla para el análisis comparativo entre los registros en reposo y de estrés máximo. La contractilidad se evaluó según el modelo de 16 segmentos miocárdicos. La ECO se consideró positiva si aparecían anomalías de la contractilidad durante el ejercicio. Las exploraciones se enviaron al centro de coordinación para la interpretación final. Para la evaluación clínica, los ecocardiografistas desconocían el grupo al que pertenecía el paciente.

### Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio fue el resultado positivo en la ECO de estrés (detección de anomalías de la contractilidad que indicaran isquemia) a los  $24 \pm 6$  meses. Los objetivos secundarios fueron los resultados del SAQ, la incidencia de angina en cualquier momento durante el seguimiento, la presencia de angina en la ECO de estrés y la capacidad de ejercicio (duración y doble producto) a los  $24 \pm 6$  meses.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]; las variables discretas se expresan como porcentajes. Las variables continuas se compararon

**Tabla 1**  
Características basales clínicas y de la intervención

	AVB n = 102	SFAm n = 106	p
Edad (años)	53,7 $\pm$ 8,2	54,6 $\pm$ 8,8	0,44
Mujeres	22 (21,5)	16 (15,1)	0,31
Índice de masa corporal	27,3 $\pm$ 4,4	27,9 $\pm$ 4,5	0,33
Hipertensión	50 (49,0)	60 (56,6)	0,33
Diabetes	15 (14,7)	22 (20,7)	0,34
Colesterol alto	53 (52,0)	66 (62,3)	0,18
Fumadores	54 (52,9)	46 (43,4)	0,22
Insuficiencia renal crónica	1 (0,9)	2 (1,8)	0,95
Fibrilación auricular	2 (1,6)	2 (1,8)	0,67
Angina estable	32 (31,3)	38 (35,8)	0,58
Síndrome coronario agudo	70 (68,6)	68 (64,2)	0,67
FEVI (%)	60,2 $\pm$ 6,2	60,8 $\pm$ 6,0	0,50
Número de lesiones tratadas	1,24 $\pm$ 0,6	1,35 $\pm$ 0,7	0,22
Lesiones en la DA, %	61,9	55	0,30
Lesiones en la CD, %	23,0	24,4	0,89
Lesiones en la Cx, %	15,0	20,4	0,31
Lesiones en segmentos proximales, %	51,6	40,8	0,15
Lesiones en segmentos medios, %	42,8	47,0	0,63
Lesiones en segmentos distales, %	5,5	12,2	0,14
Diámetro del <i>stent</i> (mm)	3,2 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,5	0,12
Longitud total del <i>stent</i> (mm)	25,8 $\pm$ 15	29,8 $\pm$ 22	0,13
Posdilatación	51 (50)	42 (39,6)	0,17
Diámetro del balón de posdilatación (mm)	3,5 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,6	0,16
Exploración con imagen intravascular	30 (29,7)	12 (11,3)	0,001
Uso de IVUS	11 (10,9)	10 (9,4)	0,87
Uso de OCT	19 (18,7)	2 (1,9)	< 0,001

AVB: armazones vasculares bioabsorbibles; CD: arteria coronaria derecha; Cx: arteria circunfleja; DA: arteria coronaria descendente anterior; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IVUS: ecografía intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica; SFAm: *stent* farmacoactivo metálico. Los valores expresan n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.

con la prueba de la t de Student si seguían una distribución normal y con las pruebas de Wilcoxon en caso contrario (evaluación del tipo de distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov). Las variables discretas se compararon con la prueba de la  $\chi^2$  o con la exacta de Fisher, según fuera necesario. Se llevó a cabo un análisis adicional utilizando un emparejamiento por puntuación de propensión de los pacientes tratados con AVB y con SFAm<sup>19</sup>. El proceso de emparejamiento por puntuación de propensión se realizó con todas las variables enumeradas en la tabla 1, y el centro se introdujo como covariable para obtener las puntuaciones de propensión. Este procedimiento constó de 3 etapas: a) se estimaron las puntuaciones de propensión usando una regresión logística en la que se utilizó el AVB como variable de valoración del resultado y todas las covariables como parámetros predictivos; b) se emparejó a los pacientes empleando un emparejamiento simple con el más próximo en relación 1:1 (para evitar malos emparejamientos, se impuso un margen de 0,2 de la desviación estándar del *logit* de la puntuación de propensión), y c) se aplicó una serie de verificaciones de la idoneidad del modelo para comprobar que se alcanzaba un equilibrio en las covariables a lo largo de todo el proceso de emparejamiento. Se calcularon las diferencias estandarizadas para todas las covariables antes y después del emparejamiento para evaluar el equilibrio tras este. Una diferencia estandarizada  $< 10\%$  para una covariable dada indica un desequilibrio relativamente bajo. Se utilizó el diálogo individualizado de «emparejamiento por puntuación de propensión»

**Tabla 2**

Evaluación clínica y resultados de las pruebas de estrés

	AVB n = 102	SFAm n = 106	p
<i>Días después de la IPC</i>	735 [610-830]	794 [634-861]	0,10
<i>Angina en algún momento</i>	18 (17,6)	25 (23,5)	0,37
<i>Bloqueadores beta</i>	26 (25,4)	30 (28,3)	0,75
<i>Antagonistas del calcio</i>	10 (9,8)	13 (12,2)	0,74
<i>Nitratos</i>	5 (4,9)	8 (7,5)	0,62
<i>Seattle Angina Questionnaire</i>			
Limitación física	83,6 ± 23,7	74 ± 33,6	0,02
Estabilidad de la angina	87,5 ± 21,8	81,9 ± 34,0	0,2
Frecuencia de la angina	96,0 ± 8,0	89,2 ± 29,7	0,02
Satisfacción con el tratamiento	84,8 ± 18,2	74,8 ± 32	0,006
Percepción de la enfermedad	74,6 ± 23,0	66,6 ± 30,2	0,03
<i>Prueba de estrés con ECO en ejercicio</i>			
Duración del ejercicio	8,4 ± 2,5	7,7 ± 2,5	0,048
Porcentaje de la FC máxima predicha para la edad	86,4 ± 10	84,9 ± 11	0,30
MET	9,2 ± 2,5	8,6 ± 2,5	0,08
Doble producto máximo	25.564 ± 9.200	23.023 ± 4.300	0,01
ECO positiva	11/92 (11,9)	9/96 (9,4)	0,71
ECG positivo	20/102 (19,6)	19/106 (17,9)	0,89
ECG positivo + ECO positiva, n	5	6	
Angina	2/102 (1,9)	7/106 (6,6)	0,18
Angina + ECO positiva, n	2	6	
Angina + ECG positivo, n	2	4	
Angina + ECG positivo + ECO positiva, n	2	4	

AVB: armazones vasculares bioabsorbibles; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; FC: frecuencia cardiaca; IPC: intervención coronaria percutánea; ET: equivalentes metabólicos; SFAm: *stent* farmacoactivo metálico.

Salvo otra indicación, los valores expresan n/N (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

junto con el programa SPSS versión 19 (IBM; Armonk, Nueva York, Estados Unidos). El programa de emparejamiento por puntuación de propensión realiza todos los análisis en R (R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria) a través del SPSS R-Plugin (versión 2.10.1). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS versión 19 para Windows.

## RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a un total de 208 pacientes. En la [tabla 1](#) se indican las características clínicas basales y las características de

la intervención. No se observaron diferencias significativas en las características basales. En el grupo de AVB, se utilizaron más exploraciones de imagen intravasculares durante la intervención. Los tipos de SFAm implantados fueron: Xience en el 26,6%, Resolute en el 23,8%, Synergy en el 22,4%, Orsiro en el 12,5%, Biomatrix en el 9,7%, y otros en el 5%.

En la [tabla 2](#) se presentan los resultados de la evaluación sintomática realizada mediante el SAQ y los resultados de las pruebas de estrés no invasivas. Refirieron angina en algún momento 18 pacientes (17,6%) del grupo de AVB y 25 (23,5%) del grupo de SFAm ( $p = 0,37$ ). El SAQ mostró unos resultados significativamente mejores en el grupo de AVB. En 188 pacientes (90,3%) se obtuvo una ECO adecuada en la prueba de esfuerzo, con

**Tabla 3**

Resultados de las pruebas de esfuerzo de los pacientes con angina recurrente y pruebas de estrés positivas

	AVB	SFAm	p
<i>Angina recurrente, n</i>	18	25	
Duración del ejercicio (min)	7,5 ± 1,2	6,6 ± 3,0	0,23
Porcentaje de la FC máxima predicha para la edad	83,8 ± 12	74,5 ± 16	0,04
MET	8,5 ± 1,4	8 ± 2,7	0,47
Doble producto máximo	21.643 ± 5.687	19.774 ± 2.464	0,15
<i>Pruebas de ECG o ECO positivas, n</i>	26	22	
Duración del ejercicio (min)	9,0 ± 2,0	7,7 ± 1,8	0,02
Porcentaje de la FC máxima predicha para la edad	90,5 ± 9,0	87,8 ± 5,4	0,24
MET	9,9 ± 2,0	9,2 ± 1,8	0,21
Doble producto máximo	24.727 ± 11.030	21.040 ± 2.979	0,12

AVB: armazones vasculares bioabsorbibles; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; FC: frecuencia cardiaca; MET: equivalentes metabólicos; SFAm: *stent* farmacoactivo metálico.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

**Tabla 4**  
Características basales en los grupos emparejados

	AVB n = 62	SFAm n = 62	p
Edad (años)	54,7 ± 8,1	55,3 ± 8,5	0,67
Mujeres	11 (17,6)	13 (20,6)	0,84
Índice de masa corporal	28,2 ± 3,5	28,1 ± 4,0	0,87
Hipertensión	35 (55,9)	36 (58,8)	0,88
Diabetes	9 (14,5)	11 (17,7)	0,81
Colesterol alto	33 (53,0)	36 (58,8)	0,62
Fumadores	31 (50,0)	29 (47,1)	0,87
Insuficiencia renal crónica	0	0	1
Fibrilación auricular	2 (3,2)	1 (1,6)	0,95
Angina estable	24 (38,2)	21 (33,8)	0,78
Síndrome coronario agudo	38 (61,8)	41 (66,1)	0,77
FEVI (%)	60,4 ± 6	60,8 ± 5	0,71
Número de lesiones tratadas	1,29 ± 0,6	1,25 ± 0,6	0,72
Lesiones en la DA, %	64	59	0,69
Lesiones en segmentos proximales, %	45,0	41,0	0,78
Diámetro del <i>stent</i> (mm)	3,20 ± 0,3	3,15 ± 0,5	0,50
Longitud total del <i>stent</i> (mm)	27,0 ± 17	26,5 ± 14	0,85
Posdilatación	26 (42,0)	25 (40,3)	0,96
Diámetro del balón de posdilatación (mm)	3,5 ± 0,5	3,6 ± 0,6	0,31
Exploración con imagen intravascular	15 (24,0)	7 (11,3)	0,10

AVB: armazones vasculares bioabsorbibles; DA: arteria coronaria descendente anterior; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SFAm: *stents* farmacológicos metálicos.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

una buena calidad de imagen. El nivel de estrés alcanzado en el grupo de AVB fue superior por lo que respecta a la duración del ejercicio y el doble producto máximo. La ECO de esfuerzo fue positiva en 11/92 pacientes (11,9%) en el grupo de AVB y en 9/96 (9,4%) en el grupo de SFAm ( $p = 0,71$ ); el ECG fue positivo en 20/102 (19,6%) frente a 19/106 (17,9%) ( $p = 0,89$ ) y se provocó angina en 2/102 (1,9%) frente a 7/106 (6,6%) ( $p = 0,18$ ) respectivamente. En ambos grupos, las pruebas de isquemia fueron positivas con más frecuencia en el ECG que en la ECO. Lo que parece ser diferente es la frecuencia de los resultados clínicamente positivos. En los SFAm, casi todos los pacientes con isquemia presentaron también angina, pero en el grupo de AVB, se provocó angina a una minoría de los pacientes que sufrían isquemia. El nivel de ejercicio alcanzado fue también mayor en los pacientes del grupo de AVB que refirieron una recurrencia de la angina durante el seguimiento, así como en los que presentaron pruebas de ECO o ECG positivas (tabla 3).

Se aplicó un emparejamiento por puntuación de propensión a la cohorte con ECO de estrés, y se obtuvieron 62 pares de pacientes. Las diferencias estandarizadas estimadas tras el emparejamiento para todas las covariables fueron en todos los casos  $< 10\%$ , lo cual indica un equilibrio adecuado entre los 2 grupos. De hecho, ambos grupos mostraron un perfil bastante similar, sin diferencias significativas (tabla 4). Se observó la aparición de angina en algún momento en 11 pacientes (17,7%) del grupo de AVB y 15 (24,1%) del grupo de SFAm ( $p = 0,49$ ), y el SAQ mostró unos resultados significativamente mejores en el grupo de AVB en cuanto a las limitaciones físicas, con una tendencia clara a la satisfacción con el tratamiento (tabla 5). La prueba de estrés realizada fue mayor, en todos los parámetros evaluados, en el grupo de AVB. La ECO de esfuerzo fue positiva en 8/62 pacientes (12,9%) del grupo de AVB y 6/62 (9,7%) del grupo de SFAm ( $p = 0,78$ ), la prueba de ECG fue

**Tabla 5**  
Evaluación clínica y resultados de las pruebas de isquemia en los grupos emparejados

	AVB n = 62	SFAm n = 62	p
Días después de la IPC	745 [619-845]	780 [611-862]	0,30
Angina en algún momento	11 (17,7)	15 (24,1)	0,49
Bloqueadores beta	17 (27,4)	19 (30,6)	0,84
Antagonistas del calcio	7 (11,3)	8 (12,9)	0,95
Nitratos	4 (6,4)	5 (8,0)	0,96
Seattle Angina Questionnaire			
Limitación física	88,2 ± 17,4	79,5 ± 29,0	0,047
Estabilidad de la angina	87,5 ± 23,7	84,2 ± 28,0	0,49
Frecuencia de la angina	95,8 ± 8	91,6 ± 23	0,18
Satisfacción con el tratamiento	87,0 ± 15	79,5 ± 27	0,06
Percepción de la enfermedad	73,7 ± 23	69,9 ± 26	0,40
ECO de estrés con ejercicio			
Duración del ejercicio (min)	8,7 ± 2,7	7,5 ± 2,3	0,009
Porcentaje de la FC máxima predicha para la edad	87,0 ± 11,0	82,3 ± 10,7	0,02
MET	8,9 ± 2,3	8,1 ± 2,0	0,04
Doble producto máximo	26.739 ± 11.700	21.806 ± 3.820	0,002
ECO positiva	8/62 (12,9)	6/62 (9,7)	0,78
ECG positivo	12/62 (19,4)	8/62 (12,9)	0,46
ECG positivo + ECO positiva	4	3	
Angina	2/62 (3,2)	4/62 (6,4)	0,67
Angina + ECO positiva, n	2	4	
Angina + ECG positivo, n	2	2	
Angina + ECG positivo + ECO positiva, n	2	2	

AVB: armazones vasculares bioabsorbibles; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; FC: frecuencia cardiaca; IPC: intervención coronaria percutánea; MET: equivalentes metabólicos; SFAm: *stent* farmacológico metálico.

Salvo otra indicación, los valores expresan n/N (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

**Tabla 6**

Resultados de las pruebas de esfuerzo de los pacientes con angina recurrente y pruebas de estrés positivas emparejados

	AVB	SFAm	p
<i>Angina recurrente, n</i>	11	15	
Duración del ejercicio (min)	8,0 ± 2,6	6,5 ± 2,9	0,19
Porcentaje de la FC máxima predicha para la edad	82 ± 12	79 ± 15	0,59
MET	9,3 ± 2,7	8,0 ± 2,7	0,31
Doble producto máximo	21.853 ± 2.687	19.886 ± 2.972	0,20
<i>Pruebas de ECG o ECO positivas, n</i>	16	11	
Duración del ejercicio (min)	9,4 ± 2,7	8,5 ± 1,2	0,33
Porcentaje de la FC máxima predicha para la edad	93,0 ± 6	87,6 ± 6	0,03
MET	9,9 ± 2,7	9,2 ± 1,8	0,47
Doble producto máximo	25.811 ± 4.536	21.842 ± 2.979	0,21

AVB: armazones vasculares bioabsorbibles; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; FC: frecuencia cardiaca; MET: equivalentes metabólicos; SFAm: *stent* farmacactivo metálico.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

positiva en 12/62 (19,4%) frente a 8/62 (12,9%) ( $p = 0,46$ ) y se observó la aparición de angina en 2/62 (3,2%) frente a 4/62 (6,4%) ( $p = 0,67$ ) (tabla 5).

Al igual que en el análisis general, en esta cohorte emparejada, las pruebas de isquemia fueron positivas con más frecuencia en el ECG que en la ECO, y estos resultados positivos se asociaron más a menudo con angina en los pacientes tratados con SFAm que en los tratados con AVB. El nivel de estrés cardiaco alcanzado durante el ejercicio tendió a ser mayor en los pacientes del grupo de AVB que refirieron una recurrencia de la angina en el seguimiento y en los que presentaron un resultado positivo en las pruebas de ECO y ECG (tabla 6).

## DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio no se alcanzó, puesto que se observaron porcentajes de resultados positivos en la ECO de estrés comparables. Los principales resultados de este estudio son: a) las tasas de angina en algún momento del seguimiento de 2 años fueron equivalentes en los 2 grupos; b) la detección de isquemia en la ECO y el ECG durante las pruebas de estrés fue similar en ambos grupos; c) los resultados del SAQ fueron, en parte, más satisfactorios en el grupo de AVB; d) los pacientes tratados con AVB lograron un nivel de ejercicio mayor, y e) las tasas de recurrencia de la angina durante el seguimiento fueron claramente superiores a las tasas de resultados positivos clínicos y de la ECO en las pruebas de estrés.

Teóricamente, el AVB puede aportar ventajas respecto a los SFAm. Liberar el vaso de una jaula metálica podría ser útil para restablecer la función vasomotora fisiológica, la mecanotransducción, la tensión de cizalladura adaptativa, la ganancia luminal tardía y el remodelado expansivo tardío<sup>4-12,20,21</sup>. Sin embargo, se han descrito resultados contradictorios respecto a la función vasomotora, ya que en el ensayo ABSORB II el armazón bioabsorbible Absorb no mostró una reactividad vasomotora superior a la del *stent* metálico. De hecho, la vasodilatación total del armazón fue muy similar a la observada en estudios previos<sup>22,23</sup>, pero sorprendentemente no se verificó la presunción de que no habría vasodilatación con el *stent* metálico, como se había descrito con anterioridad<sup>24-26</sup>. A la vista de estos resultados inesperados, se ha propuesto que, en futuros ensayos, se debería considerar el uso de técnicas de imagen alternativas, diferentes de las respuestas vasodilatadoras, o un seguimiento más tardío, para confirmar si existe realmente una ventaja vasomotora con el empleo del armazón bioabsorbible o si este beneficio propuesto no se da en la práctica, en comparación con los SFAm contemporáneos<sup>14</sup>.

Por lo tanto, es interesante evaluar si todas estas posibles ventajas de los AVB en cuanto a la función vascular pueden traducirse en un beneficio clínico para los pacientes.

En el ensayo ABSORB II, no se observaron diferencias en el SAQ ni en los resultados de la prueba de esfuerzo tras 1 y 3 años<sup>13,14</sup>. Por lo que respecta a la recurrencia de la angina, en un análisis *post-hoc*, las tasas acumuladas de angina a 1 año fueron menores en el grupo del armazón bioabsorbible que en el grupo de *stents* metálicos (el 22 frente al 30%;  $p = 0,04$ )<sup>13</sup>, pero fueron similares a los 3 años<sup>14</sup>. En un reciente subanálisis del ensayo ABSORB II, los investigadores indicaron que los pacientes con angina notificada por el centro presentaban unas tasas de eventos cardiovasculares, un uso de recursos cardiacos y unos resultados positivos de las pruebas de esfuerzo mayores que los pacientes sin angina notificada por el centro<sup>27</sup>. En cambio, en el ensayo más amplio ABSORB III, las tasas a 1 año de angina referida por el paciente fueron casi idénticas con los 2 dispositivos<sup>15</sup>.

Tanto el estudio ABSORB II como el ABSORB III son ensayos aleatorizados que no muestran una ventaja de los AVB sobre los SFAm respecto a su estado sintomático. Sin embargo, se debe considerar algunos aspectos de su metodología. En primer lugar, en el ensayo ABSORB III se evaluó la recurrencia de angina a los 12 meses después del implante, pero parece plausible que la reabsorción del armazón tarde más en restablecer plenamente la funcionalidad del vaso. En segundo lugar, las pruebas de isquemia no invasivas realizadas en el estudio ABSORB II consistieron en pruebas de esfuerzo con registro de ECG, lo cual aporta una exactitud diagnóstica para detectar isquemia claramente inferior a la de la ECO de estrés. En tercer lugar, estos ensayos no se diseñaron específicamente para evaluar la angina y la isquemia en las pruebas de estrés y los criterios de inclusión y exclusión no estaban destinados a evaluar específicamente esos objetivos.

En el presente estudio, todos los pacientes tuvieron un seguimiento sin incidencias a los 24 ± 6 meses. Este tiempo hasta el seguimiento permite que se produzca una mayor reabsorción de los AVB. Aunque en este plazo pueden visualizarse restos de los *struts*, se supone que se ha perdido ya en su mayor parte la integridad mecánica del armazón. Teóricamente esto podría fomentar un restablecimiento más adecuado de la función vascular o incluso cierto grado de remodelado expansivo, en especial en los pacientes con una discreta proliferación de la neointima. Por otro lado, este tiempo es lo suficientemente largo para descartar a la mayoría de los pacientes con una reestenosis significativa, pero no basta para introducir una prevalencia relevante de progresión de la enfermedad. Dado que se realizó a todos los pacientes una revascularización completa según lo establecido en los criterios de inclusión, en los resultados podría

haberse reducido la influencia de la reestenosis subyacente, la enfermedad residual y la progresión de la lesión. Además, por lo que respecta a la reestenosis, los 2 ensayos mencionados han mostrado una incidencia similar de revascularización de la lesión diana y el vaso diana a los 12 meses con los AVB y con los *stents* metálicos liberadores de everolimus<sup>13–15</sup>, y el seguimiento angiográfico ha confirmado una tasa de reestenosis baja con los AVB<sup>28</sup>.

Es de destacar que, para los fines de este estudio, se seleccionó cuidadosamente a los pacientes mediante diversos criterios con objeto de garantizar la interpretación adecuada de los síntomas y los resultados de las pruebas de estrés y de disponer de grupos de pacientes comparables tratados con AVB y con SFAm. Después de esta selección, no se observaron diferencias significativas en la mayor parte de las variables, pero hubo cierta tendencia a un perfil más adverso en el grupo de SFAm, lo cual refleja las tendencias que se dan en la práctica clínica real en la selección para AVB o SFAm. Además, con los AVB se observó un mayor uso de las técnicas de imagen intravasculares, junto con una tendencia a emplear dispositivos de más diámetro y más cortos y un mayor uso de posdilatación, lo cual podría influir en los resultados. En consecuencia, se aplicó un emparejamiento por puntuación de propensión, que hizo que los grupos tuvieran unas características aún más similares. Así pues, las diferencias del estado sintomático y de los resultados de las pruebas de estrés observadas en este estudio pueden atribuirse principalmente a los diferentes modelos de *stent*.

Las tasas de angina registradas en algún momento en los 2 grupos fueron comparable, al igual que la detección de isquemia en las pruebas de estrés mediante ECG o mediante ECO (menos frecuente). Sin embargo, se observaron algunas diferencias entre los grupos en los parámetros funcionales. Los resultados del SAQ fueron, en parte, mejores en los pacientes con AVB, lo cual significa que la frecuencia, la intensidad y las limitaciones impuestas por la recurrencia de la angina fueron menores en los pacientes tratados con AVB. Por otro lado, aunque la detección de isquemia en las pruebas de ECO de estrés fue similar en los 2 grupos, la magnitud del estrés alcanzado en la prueba de esfuerzo fue mayor en los pacientes con AVB, y la asociación de la angina con la isquemia en las pruebas fue menos frecuente en esos pacientes.

La discrepancia entre similares tasas de recurrencia de la angina y los resultados diferentes en el SAQ podría explicarse principalmente por el significado distinto de los 2 objetivos, pero también por las diferencias en la forma de medición. El SAQ es una evaluación que se realiza en una ventana temporal de 4 semanas (periodo de recuerdo) y no tiene plenamente en cuenta los episodios de angina anteriores. La recurrencia de la angina en algún momento del periodo de seguimiento de 2 años puede incluir cierta variedad de síntomas, que van de un único evento a síntomas diarios, y no tiene en cuenta las limitaciones impuestas en las actividades físicas y la calidad de vida.

Tiene interés señalar que las tasas de recurrencia de la angina fueron claramente superiores a las de resultados positivos en las pruebas de estrés, en especial los que provocaron angina. Esta observación concuerda con los resultados del estudio ABSORB II, en el que las tasas de recurrencia de la angina, las pruebas de ECG positivas y las pruebas positivas clínicamente estuvieron dentro del intervalo de valores observado en este estudio<sup>13,14</sup>. Los episodios de angina durante el seguimiento están relacionados con los sustratos anatómicos y con múltiples factores disfuncionales dinámicos que actúan de manera conjunta, mientras que las pruebas de estrés realizadas en un momento concreto no tienen en cuenta todos estos factores. Otra explicación plausible podría ser que se consideraran recurrencias de la angina episodios de dolor torácico que podrían corresponder a otras causas, especialmente en los casos de características más atípicas de la angina.

Los resultados de este estudio no aportan un respaldo concluyente a las posibles ventajas de los AVB sobre los SFAm

por lo que respecta a la angina y la isquemia durante el seguimiento. Las diferencias observadas en algunos de los aspectos del SAQ y en la capacidad de ejercicio deben interpretarse con gran precaución y requerirán más estudio.

Deberá aplicarse un diseño similar para la evaluación de los pacientes con intervenciones multivaso o con implante de *stents* AVB muy largos («cubierta *—jacket—* de polímero completa frente a cubierta de metal completa»), en los que podría ser más fácil detectar la posible ventaja funcional de los AVB (en el caso de que la haya). Serán necesarios ensayos clínicos aleatorizados y adecuadamente diseñados en poblaciones generales y seleccionadas.

## Limitaciones

La principal limitación de este estudio es su carácter no aleatorizado y, por consiguiente, los resultados deben interpretarse con precaución. Los numerosos criterios de inclusión y exclusión aplicados permitieron alcanzar un grado razonable de emparejamiento y evitaron la presencia de muchos factores de confusión, y el empleo adicional de un emparejamiento por puntuación de propensión produjo unos grupos muy comparables. A este respecto, los criterios estrictos aplicados podrían interpretarse como una limitación para la aplicabilidad de los resultados, pero se trata de un estudio sobre el mecanismo de acción diseñado específicamente para abordar el objetivo de la isquemia residual relacionada con el segmento tratado solo con el *stent*. Por otro lado, se debe reconocer que la necesaria exclusión de los pacientes con reestenosis clínicas podría introducir un sesgo en la percepción del efecto general de los AVB en cuanto al objetivo de la angina. Sin embargo, el efecto de este sesgo se reduce al haberse descrito unas tasas de revascularización de la lesión diana muy similares con los SFAm y los AVB en los ensayos<sup>13–15</sup>.

Una de las limitaciones de este estudio es que no se utilizó un enmascaramiento de los pacientes respecto a la asignación del tratamiento. En consecuencia, las diferencias en el SAQ podrían explicarse en cierta medida por el supuesto de que los pacientes percibieran que recibían un mejor tratamiento con los AVB. Sin embargo, el SAQ no es tanto un examen de la calidad de vida como un cuestionario sobre la presencia de angina. A este respecto, es improbable que los pacientes nieguen u oculten los episodios de angina a sus médicos conociendo las implicaciones que ello tiene. Además, el estado funcional de los pacientes se evaluó objetivamente con pruebas de esfuerzo en cinta ergométrica llevadas a cabo por investigadores que no conocían el grupo de tratamiento del paciente.

El SAQ es una evaluación que se realiza en una ventana temporal de 4 semanas (periodo de recuerdo) y no tiene plenamente en cuenta los episodios de angina anteriores. Aunque se preguntó a todos los pacientes acerca de la aparición de episodios de angina durante todo el periodo tras la intervención y hasta la administración de los cuestionarios, el tiempo y la duración de la angina no se registraron en las notificaciones de los eventos adversos según el diseño de estudio utilizado. Por la misma razón no se aplicó el SAQ antes de la revascularización. El tamaño de la muestra no fue grande, por lo que la potencia estadística es escasa, lo cual podría explicar los resultados negativos. Los criterios de selección estrictos y numerosos, la duración del seguimiento exigida y la técnica de imagen aplicada limitaron el número de pacientes que fue posible incluir.

## CONCLUSIONES

El objetivo principal del estudio (ECO de estrés positiva) mostró comparables resultados en los 2 grupos. Además, la recurrencia de la angina y la presencia de angina/isquemia en las pruebas de

estrés fueron similares entre los pacientes tratados con AVB o con SFAm. En futuros estudios deberá confirmarse el mejor estado funcional, evaluado mediante el SAQ y las pruebas de la capacidad de esfuerzo, detectado en los pacientes tratados con un AVB.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La justificación que respalda el diseño de los armazones bioabsorbibles consiste en superar las limitaciones que conlleva la presencia permanente de una jaula metálica en el vaso coronario. Entre ellas, el deterioro de la función vasomotora, que no sea posible un remodelado expansivo-adaptativo en presencia de un crecimiento de placa en el *stent*, la trombogenicidad de los *struts* sin recubrimiento y la neoaterosclerosis inducida.
- El restablecimiento teórico de la función vasomotora que estos dispositivos permiten podría traducirse en una menor incidencia de angina e isquemia en condiciones de estrés, sin relación con la reestenosis o la aparición de nuevas lesiones. Sin embargo, los resultados clínicos obtenidos a este respecto no han sido concluyentes hasta el momento.

## ¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- Este es el primer estudio diseñado específicamente para evaluar la angina y la isquemia en la ECO de estrés a largo plazo en pacientes emparejados tratados con armazones bioabsorbibles o con SFAm. No se trata de un ensayo aleatorizado, pero los criterios de inclusión y exclusión aplicados permitieron alcanzar un grado razonable de emparejamiento y evitaron la presencia de muchos factores de confusión. Además, el emparejamiento por puntuación de propensión aportó unos grupos aún más similares.
- El objetivo principal del estudio mostró unos resultados similares en los 2 grupos y no hubo diferencias en la recurrencia de la angina. Sin embargo, el estado funcional fue mejor en los pacientes tratados con armazones bioabsorbibles. No obstante, estos resultados no son concluyentes y los posibles beneficios de los armazones bioabsorbibles deberán confirmarse en futuros estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al.; FREEDOM Trial Investigators. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1581-1590.
2. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, et al.; Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery Investigators. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2011;364:1016-1026.
3. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Lipinski MJ, Vetrovec GW. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge. *Eur Heart J*. 2007;28:1057-1065.
4. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, 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.
5. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. Bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373:897-910.
6. Gomez-Lara J, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, et al. A comparison of the conformability of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds to metal platform coronary stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1190-1198.
7. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Farooq V, et al. Angiographic geometric changes of the lumen arterial wall after bioresorbable vascular scaffolds and metallic platform stents at 1-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:789-799.
8. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1578-1588.
9. Brugaletta S, Gogas BD, Garcia-Garcia HM, et al. Vascular compliance changes of the coronary vessel wall after bioresorbable vascular scaffold implantation in the treated and adjacent segments. *Circ J*. 2012;76:1616-1623.
10. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *Eur Heart J*. 2014;35:765-776.
11. Campos CM, Garcia-Garcia HM, Muramatsu T, et al. Impact of the everolimus-eluting bioresorbable scaffold in coronary atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:109-116.
12. Capodanno D. Bioresorbable scaffolds and plaque regression: raising the bar in the promised land of vascular restoration therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:91-93.
13. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:43-54.
14. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388:2479-2491.
15. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger C, et al. for the ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1905-1915.
16. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:333-341.
17. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1531-1540.
18. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al.; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:415-437.
19. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:897-903.
20. Brugaletta S, Heo JH, Garcia-Garcia HM, et al. Endothelial-dependent vasomotion in a coronary segment treated by ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system is related to plaque composition at the time of bioresorption of the polymer: indirect finding of vascular reparative therapy? *Eur Heart J*. 2012;33:1325-1333.
21. 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;33:16-25.
22. Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, 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. *Euro-Intervention*. 2014;9:1271-1284.
23. Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, et al. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention*. 2016;12:1090-1101.
24. Hamilos MI, Ostojic M, Beleslin B, et al. Differential effects of drug-eluting stents on local endothelium-dependent coronary vasomotion. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2123-2129.
25. Maier W, Windecker S, Kung A, et al. Exercise-induced coronary artery vasodilation is not impaired by stent placement. *Circulation*. 2002;105:2373-2377.
26. Togni M, Windecker S, Wenaweser P, et al. Deleterious effect of coronary brachytherapy on vasomotor response to exercise. *Circulation*. 2004;110:135-140.
27. Grundeken MJ, White RM, Hernández JB, et al. The incidence and relevance of site-reported vs. patient-reported angina: insights from the ABSORB II randomized trial comparing absorb everolimus-eluting bioresorbable scaffold with XIENCE everolimus-eluting metallic stent. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:108-116.
28. Chavarría J, Suárez de Lezo J, Ojeda S, et al. Restenosis After Everolimus-eluting Vascular Scaffolding. Angiographic and Optical Coherence Tomography Characterization. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:546-550.