

Más allá de la luz coronaria: entre la acción recíproca de la placa y la obstrucción

Beyond the Coronary Lumen: Interaction between the Plaque and the Obstruction

Es muy simple: no se ve bien sino con el corazón.

Lo esencial es invisible a los ojos.

-Lo esencial es invisible a los ojos

-repitió el principito, a fin de acordarse.

ANTOINE DE SAINT-EXUPÉRY, "El principito"

INTRODUCCIÓN

Hace alrededor de cuatro décadas surgieron casi simultáneamente dos paradigmas que a manera de dogma siguen impregnando nuestra forma de pensar la enfermedad coronaria.

En 1972, los anatomopatólogos, liderados por William C. Roberts, encontraban en las necropsias que el infarto agudo de miocardio era el resultado de una obstrucción casi total de la luz por el crecimiento progresivo del ateroma coronario, y al mismo tiempo consideraban a la trombosis como la consecuencia y no la causa del infarto de miocardio. Por eso, para cuantificar la enfermedad, los patólogos comenzaron a medir el "área de la sección transversal" (AST) de la estenosis coronaria. (1) Tiempo después se hizo evidente que la cuantificación por AST sobrestimaba la enfermedad comparada con la angiografía coronaria; por ejemplo, 50% de estenosis del diámetro de una angiografía representaba 75% de obstrucción del AST anatomopatológica.

Desde esa época damos por supuesto que para rotular un dolor de pecho como debido a enfermedad cardíaca isquémica, ya sea un síndrome coronario agudo (SCA) o una angina de pecho típica, el paciente debe presentar una lesión obstructiva, que llamaremos *significativa* en la angiografía coronaria. Hacemos esto porque creemos, sin tener dudas, en la experimentación en animales que Gould y Lipscomb realizaron 2 años después, en 1974, (2) en la que comprobaron el efecto del estrechamiento progresivo de una arteria coronaria sobre el flujo coronario máximo y de reposo al demostrar experimentalmente que una reducción $\geq 50\%$ limitaba la capacidad vasodilatadora máxima y una reducción $\geq 85\%$ limitaba el flujo coronario de reposo.

Estos hallazgos se trasladaron sin más a la clínica y comenzamos a hablar de las *suboclusiones* coronarias críticas ($\geq 85\%$ de obstrucción coronaria) en los pacientes con SCA y a su vez de la lesión coronaria *significativa* ($\geq 50\%$ de obstrucción coronaria) en una angina crónica estable (ACE). Esta observación de la ciencia básica del efecto del área de sección transversal, o en su defecto su diámetro, transmutó esas lesiones en "estenosis que causan la isquemia" en el paciente.

Pero unos 15 años después, en 1989, Muller y colaboradores describen como placas "*vulnerables*" aquellas estenosis coronarias que no limitan el flujo (menores del 50%) pero que tienen propensión a la rotura y causan infarto agudo de miocardio. (3)

La habilidad necesaria para poder predecir los eventos que producen el "accidente de placa" permanece en la actualidad como una tarea desafiante y más aún el reconocimiento de la evolución natural y también del tratamiento médico óptimo en el ateroma coronario en vivo.

¿EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SE DEBE AL ACCIDENTE DE PLACA CORONARIO CON ENFERMEDAD LEVE O A LESIONES OBSTRUCTIVAS SIGNIFICATIVAS?

Conocemos desde la publicación en 1988 de los trabajos de Ambrose, (4) Little (5) y otras series de estudios retrospectivos posteriores que la angiografía basal previa a la lesión culpable que producía el IAM presentaba un rango de gravedad de entre el 30% y el 45%, por lo cual se podía suponer que las lesiones que se accidentaban y producían un IAM no eran obstructivas.

Sin embargo, deberíamos tener en cuenta el tiempo transcurrido entre la coronariografía basal y el evento del IAM, y en todos estos estudios el período de tiempo era prolongado, con un rango de 18 a 40 meses. (6)

Entonces, ¿qué sucederá durante el período previo más inmediato al IAM?, ya que cuando ocurría el evento la arteriografía coronaria habitualmente mostraba una lesión crítica. ¿Pasaba directamente de una lesión leve al IAM por un único accidente de placa con obstrucción trombótica, o desarrollaba una progresión acelerada o quizás accidentes de placa silentes, que llevaban a una obstrucción crítica previa?

Ojio y colaboradores (7) investigaron la situación excepcional de 20 pacientes con IAM que se habían realizado una coronariografía electiva menos de una semana antes (tiempo medio 3 ± 3 días) (si bien en 10 de ellos fue para investigar una angina de esfuerzo y en 5 fue electiva por una angioplastia previa) y la compararon con 20 controles con IAM y coronariografía previa cercana a un año. El diámetro medio de la gravedad de la estenosis en el grupo que se realizó la angiografía 3 días previos al IAM fue de $71 \pm 12\%$, comparado con $30 \pm 18\%$ en aquellos cercanos al año previo al IAM. Si bien argumenta a favor de la obstrucción progresiva o por roturas y cicatrización silente, la investigación podría estar sesgada porque los casos con 3 días previos tenían antecedentes de enfermedad coronaria crónica.

Recientemente, Zaman y colaboradores (8) condujeron un análisis basado en el tiempo para evaluar angiográficamente la gravedad de la estenosis coronaria que lleva a un IAM. Entre 2003 y 2010 identificaron 84 pacientes con IAM sin elevación del ST y 41 pacientes con IAM con elevación del ST con ≥ 1 estudio angiográfico previo en vasos sin intervenciones previas.

Cuando el intervalo de la angiografía inicial antes del IAM fue > 3 meses, la media de la estenosis basal fue del $36 \pm 21\%$ en el IAM con elevación del ST y del $44 \pm 16\%$ en el IAM sin elevación del ST, de manera similar a los estudios iniciales que tenían 71% y 63%, respectivamente, de pacientes con lesiones $< 50\%$ en la arteria culpable. Pero resultó interesante que las lesiones que llevan a un IAM con elevación del ST dentro de los 3 meses son más graves que las que tienen > 3 meses: $59 \pm 31\%$ vs. $36 \pm 21\%$, respectivamente ($p = 0,02$). Pero aun así, tenían lesiones iniciales $< 50\%$ en la arteria culpable el 43% en comparación con el 71% de los pacientes > 3 meses.

La interpretación actualmente en boga es que la rotura de placa (RP) de una lesión mínima produce una oclusión brusca que lleva al evento clínico en minutos. Si esta explicación fuera siempre cierta, las lesiones visualizadas unos pocos días antes del IAM deberían tener una estenosis similar a las de unos pocos meses antes. Sin embargo, este estudio encuentra que las lesiones más próximas al evento son más graves y esto argumenta que algunos procesos son más prolongados y podrían abarcar varios días en vez de varios minutos.

La progresión de la enfermedad coronaria, que la habíamos pensado como lineal, muy bien podría ocurrir en fases, donde la rotura silente de placas con la posterior cicatrización de la herida en vivo facilitaría que la placa progrese discontinuadamente; los estudios anatomopatológicos ya habían planteado esta hipótesis. (9)

Yokoya y colaboradores (10) estudiaron el proceso de progresión de las lesiones coronarias con estenosis leve a moderada a estenosis moderada a grave, basados en cuatro arteriografías coronarias seriadas con análisis cuantitativo realizadas durante 1 año, seleccionando ≥ 1 arteria coronaria mayor (vaso objetivo), que es aquel al que no se atravesó con ninguna guía ni se le realizó ATC o CRM antes de la arteriografía coronaria final. De los 486 pacientes que reunían estos criterios de inclusión, en 36 vasos objetivo de 36 pacientes se definió que tenían progresión (incidencia de progresión 7%) clínicamente significativa, al incrementarse $> 15\%$ por año el porcentaje del diámetro de estenosis. Esto se evaluaba en estenosis con un rango entre 20% y 74% en el vaso objetivo de la angiografía coronaria inicial. El grado de progresión en el porcentaje del grado de estenosis en cada uno de los tres intervalos (≈ 4 meses) de las cuatro arteriografías coronarias seriadas se clasificó como progresión marcada ($\geq 15\%$), leve (5% a 14%) y sin progresión ($< 5\%$).

El patrón se clasificó en dos tipos: tipo 1 con marcada progresión súbita en 14 de 36 vasos objetivo, con el porcentaje de estenosis en la primera, segunda, tercera

y cuarta o última arteriografía de $44 \pm 14\%$, $46 \pm 13\%$, $46 \pm 13\%$ y $88 \pm 10\%$, respectivamente ($p < 0,05$ vs. la primera arteriografía), y tipo 2 con progresión continua de $44 \pm 11\%$, $50 \pm 9\%$, $59 \pm 9\%$ y $67 \pm 9\%$ ($p < 0,05$ para cada uno vs. el primero).

Lo distintivo en los vasos del tipo 1 es la aparición súbita de estenosis grave debido a progresión marcada, con angina de pecho o infarto de miocardio (71%) y lesiones excéntricas tipo II de Ambrose que indicaban RP o trombosis (57%); lo distintivo en los vasos del tipo 2 es la progresión leve continua con paredes lisas de los vasos, y la angina de pecho ocurrió cuando el porcentaje de estenosis era grave.

REACTUALIZANDO LA HISTOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA ATROSCLERÓTICA PARA CARACTERIZAR LAS PLACAS VULNERABLES

En un trabajo reciente, Narula y colaboradores (11) evaluaron 295 placas ateroscleróticas coronarias disecadas de los corazones de 181 hombres y 32 mujeres víctimas de muerte súbita. Las placas ateroscleróticas se clasificaron en: placa estable de fibroateroma (FA) descrita como un núcleo necrótico bien madurado, con una cubierta fibrosa gruesa ($n = 105$); placa vulnerable de fibroateroma con cubierta delgada (FACD) a aquellas lesiones con cubierta fibrosa delgada con infiltración de macrófagos ($n = 88$) y RP a la presencia de trombo agudo en la luz en conexión con el núcleo necrótico rico en lípidos, a través de la disrupción de la cubierta fibrosa delgada ($n = 102$).

Pudieron demostrar que el 70% de las RP tenían "área de corte transversal" (ACT) $< 75\%$, el 25% ACT de 50-75% y solamente el 5% tenían $< 50\%$ de ACT. A la inversa, en el FACD solamente el 40% mostró $< 75\%$ de ACT, el 50% mostró estenosis del 50-75% y el 10% tenían $< 50\%$ de estenosis. Esto parecería demostrar que las placas que se rompen son sustancialmente estrechas en el momento del evento agudo.

El grosor de la cubierta fibrosa emergió como la característica dominante de la placa en la capacidad para discriminar entre los tres tipos de placas. El grosor de la cubierta fibrosa fue siempre $\geq 84 \mu\text{m}$ en el fibroateroma (FA) estable; las placas que eran $< 84 \mu\text{m}$ en su parte más fina incluyeron casi todos los FACD y las RP. Más aún, las cubiertas fibrosas asociadas con RP midieron $< 54 \mu\text{m}$ en el sitio de rotura. Por lo tanto, las placas con cubierta fibrosa $\geq 84 \mu\text{m}$ eran estables, las RP demostraron un adelgazamiento de la cubierta fibrosa $< 54 \mu\text{m}$ y la mayoría de los FACD tenían entre 54 y $84 \mu\text{m}$, aunque algunos mostraban $< 54 \mu\text{m}$. Además, aquellas placas de FACD con $< 54 \mu\text{m}$ y que aún no se habían roto era más probable que mostraran una estenosis $< 74\%$ del ACT. Este hallazgo les permitió a los autores apoyar el argumento de que las placas vulnerables necesitaban pasar los límites de lesiones significativas de la luz y mostrar una cubierta fibrosa adelgazada críticamente antes de un evento clínico agudo.

Es lógico presumir que una cubierta más delgada con una lesión estenótica significativa estaría más sujeta a una rotura mecánica y un evento agudo en respuesta a perturbaciones hemodinámicas. De manera inversa, las lesiones poco estenóticas con FACD pueden hipotéticamente estar más sujetas a ciclos de rotura-cicatrización y contribuir sustancialmente al crecimiento de la placa.

Los diferentes grados de estenosis de la luz coronaria desde leve, moderada a grave se pueden observar en los tres tipos de placa; por lo tanto, una estenosis grave con un núcleo de ateroma con pocos lípidos y calcificado y una cubierta fibrosa gruesa va a presentar una ACE sin evento agudo, mientras que una lesión grave con RP se presentará como un síndrome coronario agudo.

¿PODEMOS IDENTIFICAR EN VIVO LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PLACAS DE ATEROMA CORONARIO?

Considerando las características anatomopatológicas, descritas anteriormente, de la progresión de la placa o de la placa de alto riesgo o con rotura, ¿existiría la posibilidad de reconocerlas in vivo con las nuevas tecnologías de imágenes? Reconocer en humanos las placas estables o de riesgo y quizás predecir los eventos ateroscleróticos, seguir la respuesta a las terapias, por ejemplo con estatinas, y aun fantasear con dirigir una terapia específica según el estadio evolutivo de la placa coronaria.

Se ha producido en los últimos años un renacimiento y proliferación de artículos con nuevas tecnologías con herramientas novedosas de imágenes más refinadas que las tecnologías anteriores. Aunque pensamos que este campo está en su infancia, vamos a revisar brevemente el poder de estas nuevas herramientas.

Ultrasonido intravascular por radiofrecuencia RF-IVUS (RadioFrequency-IntraVascular UltraSound) y escala de grises

Aunque esta técnica permite realizar una "histología virtual" (Figura 1 A y B) y la determinación del FACD fue un predictor independiente de eventos isquémicos subsiguientes en la cohorte de los estudios PROSPECT (Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis) (13) y VIVA (Virtual histology-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis), (14) deben considerarse las limitaciones que tiene el RF-IVUS, debido a la baja resolución axial, en reconocer con seguridad el grosor de la cubierta fibrosa. Aunque puede demostrar la presencia de una placa con centro necrótico sin evidencia de tejido fibroso por encima y lindante con el lumen del vaso, muchas veces existe una remodelación expansiva hacia la pared externa (remodelación positiva), confirmada por primera vez in vivo con la utilización del IVUS. (15) Esta característica y también un volumen de placa > 40% en al menos tres imágenes consecutivas se asocia con rotura posterior.

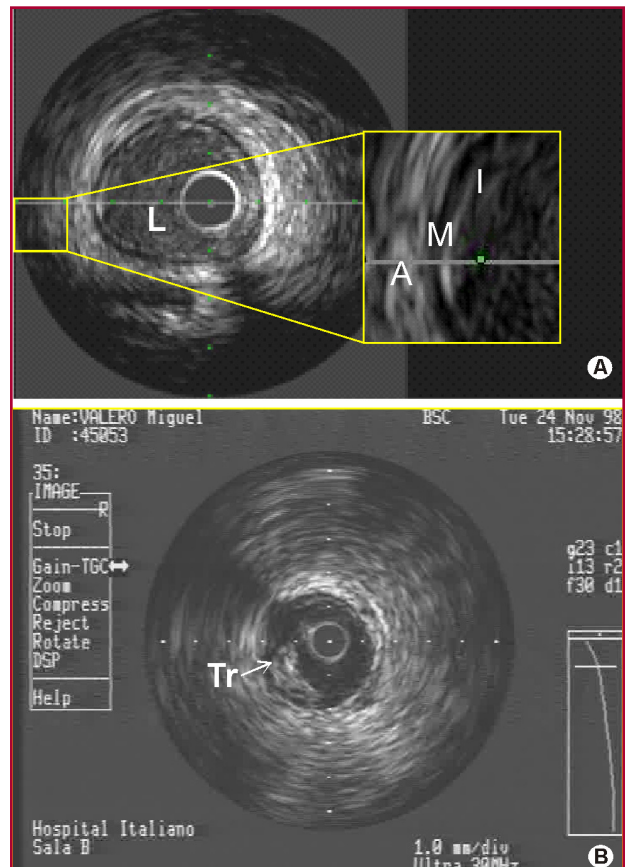


Fig. 1. A. Arteria coronaria normal con IVUS. Detalle: ampliación de las tres capas: íntima (I), membrana elástica externa (M) y adventicia (A) y la luz (L). **B.** Se visualiza el trombo (Tr) sin rotura de la cubierta externa, como se observa en la "erosión".

Con este método se reconoció la RP que no eran la causa del evento y también se reconoció su evolución con o sin tratamiento con estatinas.

En un estudio liminar de hace 10 años, Rioufol y colaboradores, (16) en 14 pacientes que se presentaron con SCA encontraron 28 roturas claras de placa (2 ± 1 por paciente) no culpables y sin estenosis significativa asociada (área transversal mínima de luz > 4 mm²). Tratadas con 40 mg de estatinas, aspirina y clopidogrel, fueron seguidas clínicamente y con IVUS a casi 2 años (22 meses). No se encontró ningún evento clínico relacionado con la lesión en estudio y en el IVUS final la mitad de las placas rotas habían cicatrizado con una disminución en el grado de estenosis (22% vs. 29% inicial; $p = 0,056$).

Poco después, Ohlmann y colaboradores (17) confirmaron estos hallazgos en 17 pacientes consecutivos, en los que el IVUS identificó roturas secundarias de placas que no limitaban el flujo (área de luz mínima > 4 mm²) y que no fueron tratadas con intervención. Después de un seguimiento de 43 meses no hubo infartos de miocardio y solo se realizaron dos revascularizaciones (12%).

Por último, Hong y colaboradores (18) evaluaron el efecto de la estatina en la estabilización y la progre-

sión en 28 pacientes con placas rotas no estenóticas con un IVUS basal y a los 12 meses de seguimiento; la mitad de los pacientes fueron tratados con estatinas. Observaron cicatrización completa en el 29% de los pacientes tratados con estatinas y ninguna en los no tratados ($p = 0,049$). Mientras que los pacientes tratados con estatinas tenían un aumento en la luz del área transversal ($0,4 \text{ mm}^2$), los no tratados tenían una disminución del área ($-0,8 \text{ mm}^2$; $p = 0,007$) y solamente aumentaba el volumen de la placa en los no tratados ($0,6 \text{ mm}^2$; $p = 0,05$). Durante el año de seguimiento se realizaron revascularizaciones en el 21% de los pacientes no tratados y en ninguno de los tratados con estatinas ($p = 0,11$). Por lo tanto, pareciera que las RP no culpables no tratadas con estatinas pueden ser responsables de la progresión de la lesión y de la necesidad de revascularización.

Recientemente, Xie y colaboradores (19) presentaron en una publicación secundaria del estudio PROSPECT la serie más grande de RP en lesiones no culpables. Después de la colocación exitosa de *stent* en 697 pacientes con SCA, realizaron una histología virtual con IVUS con escala de grises en el segmento proximal a medio de las tres arterias coronarias. De los 660 pacientes con datos completos del IVUS, 93 (14,1%) tenían 128 RP en lesiones no culpables. Aunque el área de luz no las diferenció, las placas con rotura tenían una carga mayor de placa $\geq 40\%$ comparadas con las placas sin rotura ($66,0\%$ vs. $56,0\%$; $p < 0,0001$); también se clasificaban más a menudo como fibroateroma ($77,1\%$ vs. $51,4\%$; $p < 0,0001$). Durante los 3 años de seguimiento la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores no difirió significativamente entre los pacientes con y sin roturas subclínicas de placas no culpables, aunque todos los pacientes estaban tratados con estatinas y antiagregantes.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés *optical coherence tomography*), que mide la reflexión hacia atrás de la luz infrarroja de la profundidad de los tejidos, tiene una muy buena resolución axial (5 a $20 \mu\text{m}$) y transversal ($30 \mu\text{m}$), que es muy superior al IVUS. (12)

Con respecto a la evaluación de una placa de alto riesgo, permite una medición segura de la delgadez de la cubierta fibrosa, la evaluación del contenido de lípidos y la infiltración de macrófagos, aunque tiene la limitación de que las propiedades ópticas entre la acumulación de macrófagos y la placa de lípidos son similares.

En un análisis de Kato y colaboradores (20) de las placas no culpables con SCA (45 en 17 pacientes) y sin SCA (203 en 87 pacientes), los pacientes con SCA tenían mayor volumen de lípidos, casquete fibroso más delgado (media $70,2 \pm 20 \mu\text{m}$ vs. $103,3 \pm 47 \mu\text{m}$; $p < 0,001$) y mayor frecuencia de FACD ($64,7\%$ vs. $14,9\%$; $p < 0,001$), infiltración de macrófagos ($82,4\%$ vs. $37,9\%$; $p = 0,001$) y trombos ($29,4\%$ vs. $1,1\%$; $p < 0,001$). O sea que los pacientes con SCA revelan más placas en

arterias no culpables con características que predicen más eventos isquémicos agudos.

La OCT permite identificar en los SCA, además de la RP con un centro lipídico, también la RP con nódulo calcificado (NC) subyacente y la trombosis por erosión (TE) con integridad de la cubierta fibrosa.

En un estudio de 126 pacientes con SCA, Jia y colaboradores (21) muestran la incidencia de RP, TE y NC que fueron del $43,7\%$, $30,1\%$ y $7,9\%$, respectivamente. Los pacientes con TE comparados con la RP eran 7 años más jóvenes ($p = 0,005$), presentaban más SCA sin elevación del ST ($61,5\%$ vs. $29,1\%$; $p = 0,008$), menos frecuencia de placa con lípidos ($43,6\%$ vs. 100% ; $p < 0,001$), casquete fibroso más grueso ($169,3 \pm 99,1 \mu\text{m}$ vs. $60,4 \pm 16,6 \mu\text{m}$; $p < 0,001$) y también el diámetro de la estenosis era menos grave ($55,4\% \pm 14,7\%$ vs. $68,6 \pm 12,9\%$; $p < 0,001$).

Debido a que se conoce que el centro necrótico es 6 veces más trombogénico que cualquier otro componente de la placa, es posible que el trombo producido por erosión en lugar de rotura pueda responder mejor a la terapia fibrinolítica.

Para probar esta hipótesis, Hu y colaboradores (22) analizaron 23 pacientes con IAM con elevación del ST, que fueron tratados con tenecteplase y a las 24 a 48 horas de una fibrinólisis exitosa se les realizó una OCT en el vaso de la lesión culpable antes de cualquier intervención.

De las 23 lesiones culpables, en el $47,8\%$ se diagnosticó RP, identificada por la presencia de discontinuidad de la cubierta fibrosa y una cavidad clara formada dentro de la placa, en el $34,8\%$ erosiones de placa, definida como la presencia de un trombo intracoronario adherido a la superficie de la luz sin ningún signo detectable de rotura de la cubierta fibrosa, y el $17,4\%$ no cumplía alguno de los dos criterios.

El estudio demostró que la magnitud del trombo residual un día después de la fibrinólisis fue mayor en la rotura comparada con la erosión ($14,2 \pm 9,4$ vs. $6,5 \pm 4,5$; $p = 0,049$ análisis semicuantitativo). En la rotura, ubicada por lo general proximal al área transversal mínima, el centro del trombo consiste principalmente en plaquetas y el trombo eritrocitario o rojo mayoritario (definido por alta retrodispersión con alta atenuación) se distribuye igualmente hacia ambos lados de la lesión culpable, mientras que en la erosión de la placa el trombo plaquetario o blanco (definido por retrodispersión homogénea con baja atenuación) era el tipo preponderante en el área transversal mínima, que era el sitio culpable (Figura 2).

Se analizó con OCT la frecuencia de FACD (≥ 1 cuadrante con contenido lipídico dentro de la placa y la parte más delgada de la cubierta fibrosa $\leq 65 \mu\text{m}$) en 35 pacientes con IAM y 20 con ACE, en la carta de Fujii y colaboradores. (23)

Encontraron mayor frecuencia de FACD en el IAM en comparación con la ACE, tanto en la lesión culpable (77% vs. 25% ; $p < 0,001$) como en las lesiones secundarias remotas (77% vs. 30% ; $p < 0,001$) y también

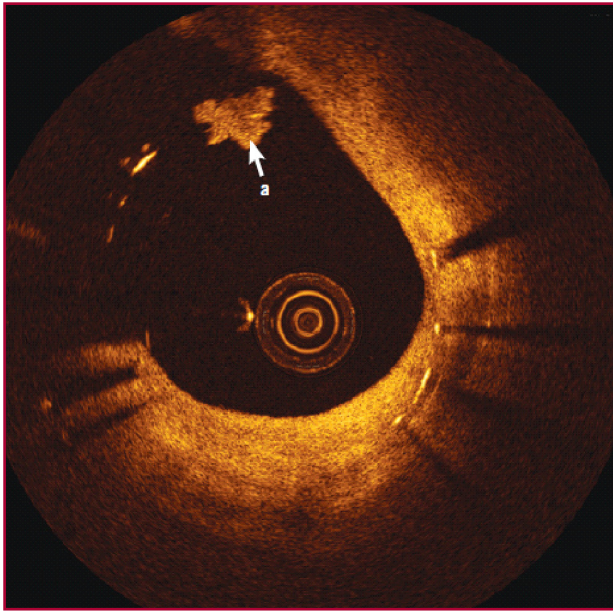


Fig. 2. Imagen de OCT en la que se visualiza un trombo (a) que se caracteriza como trombo blanco o plaquetario.

los FACD múltiples eran más comunes (69% vs. 10%; $p < 0,001$).

En 43 pacientes consecutivos con SCA, Tanaka y colaboradores (24) realizaron OCT para visualizar el FACD (definido como ≥ 2 cuadrantes con contenido lipídico dentro de la placa y la parte más delgada de la cubierta fibrosa $\leq 70 \mu\text{m}$) a lo largo de la arteria coronaria culpable.

En el 42% de los pacientes se observó un FACD y tenían una PCR de alta sensibilidad significativamente más alta que el 58% sin FACD (mediana 3,3 mg/L vs. 1,7 mg/L; $p = 0,03$) y más roturas múltiples (28% vs. 0%; $p = 0,01$).

El grupo de Kubo y colaboradores comparó con OCT la inestabilidad de lesiones múltiples en 26 pacientes con IAM y 16 pacientes con ACE. (25) La RP en la lesión culpable fue mucho más frecuente en el IAM comparado con la ACE (77% vs. 7%; $p < 0,001$) y también el trombo intracoronario (100% vs. 0%; $p < 0,001$). El grosor de la cubierta fibrosa fue significativamente más delgada en el IAM ($57 \mu\text{m}$ vs. $180 \mu\text{m}$; $p < 0,001$) y también la frecuencia de FACD ($< 65 \mu\text{m}$) (85% vs. 13%; $p < 0,001$). En las lesiones no culpables también hubo diferencias significativas entre el IAM y la ACE, tanto en el grosor de la cubierta fibrosa ($111 \mu\text{m}$ vs. $181 \mu\text{m}$; $p < 0,002$) como en la frecuencia de FACD ($< 65 \mu\text{m}$) (38% vs. 6%; $p < 0,03$) y asimismo en los FACD múltiples (38% vs. 0%; $p = 0,007$). Por lo tanto, el OCT, tanto como el IVUS antes, demuestra lesiones inestables múltiples en el IAM comparado con la ACE.

Tomografía computarizada multicorte

Diferentes publicaciones de los últimos años evaluaron la utilidad de la tomografía computarizada multicorte

(TCMC) para describir las características de las placas de alto riesgo y delinear los componentes individuales de la placa. Aunque la TCMC identifica los componentes de la placa con seguridad similar al RF-IVUS, una limitación importante de la TCMC es su resolución espacial, que no permite medir el grosor de la cubierta fibrosa y, por lo tanto, no puede utilizarse para identificar el fibroateroma con cubierta delgada (FACD). (26)

La presencia de remodelación positiva (RPOS) del vaso coronario y las placas de atenuación baja (PAB) formando un centro necrótico lipídico (Figura 3 A y B) fueron analizadas por Motoyama y colaboradores (27) en 1.059 pacientes que realizaron una angiografía con TCMC y se evaluó la posibilidad de SCA durante un seguimiento a 27 meses.

Cuando las placas tenían ambas características, RPOS y PAB, en el 22,2% se presentó un SCA, comparado con el 3,7% cuando tenían una sola y el 0,5% con ninguna de estas características ($p < 0,001$). Ninguno de los pacientes con angiografía por TCMC normal presentó un evento coronario agudo. La comparación entre los pacientes que desarrollaron o no SCA mostró como significativos la hipertensión, la dislipidemia, el infarto previo y placas con una o dos características positivas; pero en el análisis de regresión de Cox de estas cuatro variables seleccionadas, la presencia de placas con una o dos de las características positivas fue el único predictor independiente significativo de SCA (HR 22,8 IC 95% 6,9-75,2; $p < 0,001$).

Este estudio demuestra que placas grandes y aun enormes preceden en un corto tiempo al evento agudo, aunque estas placas pueden comprometer poco la luz del vaso debido a una remodelación positiva o externa del vaso, ya que todos los pacientes que luego presentaron un SCA en este estudio tenían lesiones culpables que eran $< 75\%$ en el momento de la angiografía por TCMC. Por el contrario, las placas estables o los SCA asociados con erosión de placa no muestran remodelación expansiva. Las placas más grandes son las que también albergan grandes centros necróticos con áreas

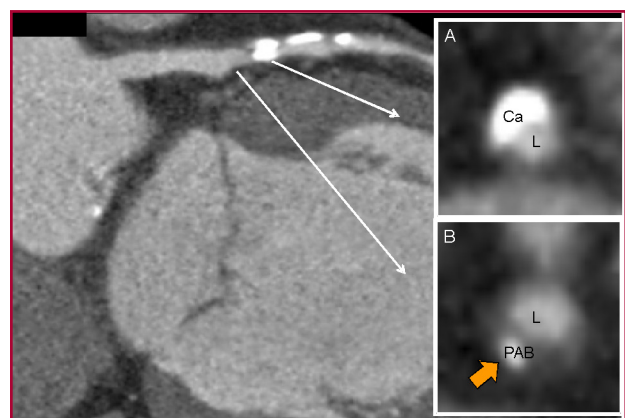


Fig. 3. Angiotomografía coronaria que en A muestra placa calcificada (Ca) sin compromiso de la luz (L) y en B, placa voluminosa lipídica (PAB) con remodelación positiva sin comprometer la luz (L).

de placa de baja atenuación (PBA) y se asocian con SCA. La información de la TCMC de este estudio es similar a las descripciones disponibles en los estudios con RF-IVUS, donde las placas que llevan a eventos coronarios agudos posteriores exhibieron placas excéntricas y grandes que contenían zonas ecolúcidas por IVUS.

“VISUALIZAR” LA RESPUESTA DE LA PLACA A LA TERAPIA CON ESTATINAS

Es conocido que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) reducen los eventos vasculares, entre ellos los coronarios, como demostró la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados en prevención primaria y secundaria. Los estudios por imágenes de los últimos años son la clave para ilustrar los cambios en la composición de la placa con la terapia con estatinas.

Con el propósito de evaluar el efecto del tratamiento con estatinas en la composición y la morfología de la placa coronaria, Hattori y colaboradores (28) realizaron un estudio, integrando dos técnicas de imágenes complementarias como el OCT y el IVUS, en 42 pacientes con ACE, de los cuales 26 recibieron 4 mg de pitavastatina después del estudio basal y los 16 pacientes restantes se rehusaron al tratamiento con estatinas. Las imágenes de seguimiento se realizaron luego de una mediana de 9 meses.

El IVUS demostró que la estatina disminuyó en forma significativa durante ese tiempo tanto el porcentaje del volumen de la placa (48,7% a 42,0%; $p = 0,03$) como el volumen de lípidos de la placa (34,9% a 28,2%; $p = 0,02$), mientras que no se observó ningún cambio en el grupo tratado solamente con dieta. El OCT también demostró un incremento significativo en el grosor de la cubierta fibrosa (de 140 μm a 189 μm ; $p < 0,001$), sin cambios en el grupo con solo dieta. Las diferencias de los cambios en el tiempo en el porcentaje del volumen de lípidos (-6,8% vs. +2,8; $p = 0,03$) y el grosor de la cubierta fibrosa (52 μm vs. 2 μm ; $p < 0,001$) entre los grupos con pitavastatina y dieta fueron altamente significativos.

En un ensayo clínico aleatorizado más reciente de Kini y colaboradores, (29) llamado estudio YELLOW (Reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy), evaluaron mediante IVUS y espectroscopia cercana al infrarrojo a 87 pacientes con ACE en los que se había realizado angioplastia en el vaso culpable en enfermedad de múltiples vasos, con al menos un vaso residual gravemente obstructivo $> 70\%$ [fracción del flujo de reserva (FFR) $\leq 0,8$], aleatorizados a rosuvastatina 40 mg/día o cuidado estándar. En el seguimiento a 7 semanas, la terapia intensiva con la estatina se asoció con una reducción mayor de la mediana del índice de la carga del centro lipídico en el máximo segmento de 4 mm (-149,1 vs. 2,1; $p = 0,001$). Fue interesante el hallazgo de que en los pacientes con alguna mejoría de la FFR comparados con los que no la tenían la mediana de reducción de la carga del centro lipídico fue significativamente mayor (-109,6 vs.

122,3; $p = 0,03$); también la FFR aumenta de manera escalonada con la magnitud de la reducción del centro lipídico de la placa.

El estudio YELLOW es notable en mostrar que aun en un período corto se pueden hacer evidentes cambios consistentes con la regresión de la placa, bajando el colesterol LDL inicial de 79,1 mg/dl a 58,4 mg/dl.

Además de evaluar la luz arterial, la angiografía por tomografía computarizada (TC) también puede caracterizar la pared del vaso de manera no invasiva y, por ende, la morfología de la placa coronaria.

Inoue y colaboradores (30) realizaron la angiografía por TC en 32 pacientes por sospecha de enfermedad coronaria; 24 recibieron fluvastatina después de este estudio inicial y 8 que se rehusaron a utilizar estatinas fueron seguidos como los sujetos control. Se repitió la imagen luego de una mediana de 12 meses. Se examinaron todos los vasos de cada paciente; excluidos los segmentos seriamente calcificados y con estenosis $< 75\%$, se identificó un segmento de 10 mm de largo para comparación antes y después de la intervención.

En los pacientes tratados con estatinas el volumen total de la placa se redujo significativamente con el tiempo (92,3 mm^3 vs. 76,4 mm^3 ; $p < 0,01$) y también el volumen de placa de baja atenuación (PBA) que mide el centro necrótico (4,9 mm^3 vs. 1,3 mm^3 ; $p = 0,01$); por otro lado, no se observó ningún cambio en las características de las placas de los sujetos control. Los cambios en el volumen total de la placa (-15,9 mm^3 vs. +4,0 mm^3 ; $p < 0,01$) y en el volumen de PBA (-3,7 mm^3 vs. +0,2 mm^3 ; $p < 0,01$) mostraban diferencias significativas entre los dos grupos.

Se observó que la reducción en el volumen de la placa se debía a la disminución en el volumen de PBA ($R = 0,83$; $p < 0,01$) y no estaba relacionada con ningún cambio en el volumen del lumen del vaso. Por lo tanto, el tratamiento con estatinas dio por resultado una disminución del volumen de la placa y de su centro necrótico, características que se sabe que están asociadas con inestabilidad de la placa.

LECCIONES APRENDIDAS DE LOS PACIENTES CON ANGINA CRÓNICA ESTABLE. ¿ISQUEMIA ES IGUAL A SITUACIÓN CLÍNICA DE RIESGO?

Desde que el estudio COURAGE demostró que en pacientes con ACE no existía diferencia entre el tratamiento médico óptimo (TMO) y el TMO + ATC, ese resultado propuso un concepto poderoso, el de que no toda lesión obstructiva en la angiografía necesita ser revascularizada.

Para mejorar la estratificación por vaso que produce isquemia real, se comenzó a utilizar la FFR medida durante el cateterismo. Esta nueva técnica se probó en el estudio FAME, (31) en el cual pacientes con lesiones de múltiples vasos coronarios se aleatorizaron a ATC por angiografía o ATC por demostración de isquemia por FFR; en esta rama no se realizó ATC en el 37% de las lesiones morfológicamente estenóticas

por angiografía pero con FFR negativa. Evitar la ATC en estas lesiones sin isquemia dio por resultado una disminución significativa del riesgo absoluto del 5% en el punto final combinado de muerte, IAM no mortal y revascularización al año.

Por lo tanto, si la conclusión de este primer estudio es que evitar la ATC en las lesiones negativas para isquemia con la FFR permitía una selección de pacientes que se beneficiaban verdaderamente con la ATC, la consecuencia lógica que sigue es seleccionar un grupo de pacientes con ACE y FFR positiva para isquemia que podrían beneficiarse con la ATC, aleatorizando a los pacientes a dos grupos para comparar el TMO con el TMO + ATC; ese estudio se llamó FAME II. (32)

Se suspendió precozmente al resultar superior el TMO + ATC en el punto final primario (muerte o IAM o revascularización de urgencia) en comparación con el TMO solamente (4,3% vs. 12,7%, respectivamente; $p < 0,001$). Sin embargo, la diferencia de los eventos se debía primariamente a la revascularización urgente (1,6% vs. 11,1%; $p < 0,001$), sin ninguna diferencia entre las escasas muertes y pocos infartos. Debe señalarse que la definición de revascularización urgente fue fundamentalmente clínica y no requería evidencia de isquemia o biomarcadores positivos en todos los pacientes y en un estudio no ciego esto puede llevar a que los investigadores puedan tener un umbral más bajo para recomendar la revascularización en pacientes que solamente estaban con tratamiento médico. En conclusión, el número necesario a tratar llevaría al absurdo de que 10 pacientes con FFR positiva deberían sufrir una ATC para prevenir... 1 episodio de ATC en el grupo con TMO solamente, sin ningún otro evento coronario clínico.

Por otro lado, el solo TMO al reducir la placa puede reducir también el monto de isquemia y mejorar el pronóstico y de esa manera las lesiones con FFR positivas llevarían a menos eventos cardiovasculares. Esto es lo que demostró el reciente estudio YELLOW, que delineamos previamente, donde la dosis de 40 mg de rosuvastatina en 7 semanas tiene el potencial valor clínico de producir una notoria regresión de la placa, y aquellas placas que regresan muestran una mejoría al repetir la FFR.

CONCLUSIONES

Aunque el paso del tiempo nos fue haciendo más clara la historia real de la enfermedad coronaria, los desarrollos tecnológicos de estos últimos años son un período pivote para su comprensión.

Hemos aprendido que las placas no obstructivas no se pueden calificar, desde la mirada inocente de la angiografía coronaria, como “no significativas”, ya que en un período más corto que largo algunas de ellas evolucionan a placas trombóticas. Entonces el lumen sin estenosis significativa deja de ser un espectador pasivo y se convierte en rápido actor con la lesión obstructiva crítica.

Ahora es evidente que la evolución de la carga de placa con componente central lipídico, una cubierta fibrosa delgada del fibroateroma y un área del lumen mínima ($\geq 4 \text{ mm}^2$), como se observó entre otros en el estudio PROSPECT, (13) cuando están presentes simultáneamente se asocia con un 18% de eventos coronarios mayores a los 3,4 años de seguimiento, con un incremento mayor de 11 veces (HR 11,5). Pero debido a que las características simultáneas de estos tres parámetros de alto riesgo fueron raras, ya que se presentaron en solamente el 4,2% de todas las placas estudiadas, es muy difícil predecir qué placa producirá eventos, ya que el valor predictivo positivo es menor del 10%.

La trombosis que sucede en el SCA se debe en mayor grado a RP, en menor grado a erosión con cubierta fibrosa intacta y a veces a nódulos calcificados. La RP se observa en SCA con elevación del ST y menor edad de los pacientes, con placas de mayor volumen y con cubierta fibrosa más adelgazada que las erosiones y además el trombo muestra una parte central blanca o plaquetaria y ambas colas rojas o eritrocitarias, en lugar de un trombo predominantemente plaquetario en la zona de mayor estenosis de la erosión. Debido a estas características, el volumen del trombo residual luego de una fibrinólisis exitosa es menor en las erosiones.

Los pacientes con SCA, en comparación con ACE, presentan una sistemática gravedad de placas en el resto de los segmentos de los vasos que no son el segmento culpable, ya que tienen mayor cantidad de placas que pueden accidentarse en el futuro, por mayor volumen con remodelación de las placas y mayor cantidad de placas con cubiertas fibrosas delgadas, y además mayor cantidad de placas rotas en segmentos coronarios no culpables. También la composición de la placa tiene un gran papel, con solamente el 0,7% de eventos coronarios mayores a los 3 años en las lesiones fibróticas (comunes en la ACE) comparado con el 2,7% para los fibroateromas ricos en lípidos (común en los SCA) ($p < 0,0001$). (33)

Ahora conocemos por las diferentes técnicas de imágenes (IVUS, OCT, TCMC), y como también demostró el estudio PROSPECT, que el porcentaje de diámetro de estenosis promedio en las lesiones no culpables responsables de futuros eventos coronarios a los 3,4 años es del 32%. Casi todas las lesiones que a futuro van a producir eventos coronarios son de un diámetro de estenosis $< 70\%$; sin embargo, en el momento del evento el diámetro de estenosis de la luz había crecido al 65%. Por lo tanto, si bien las placas de alto riesgo pueden producir RP y trombosis en un amplio rango de estenosis coronaria, necesitan llegar a una estenosis crítica para ocluir la luz lo suficiente para generar un SCA.

Al lado del crecimiento de la placa de forma continua y sostenida que era nuestro viejo paradigma, ahora tenemos evidencias *in vivo* de RP silentes, que posiblemente evolucionan de forma discontinua, por oleadas, hasta convertirse en placas críticamente estenóticas.

Los diferentes métodos de imágenes en vivo nos permitieron visualizar la regresión de la placa coronaria en forma rápida, en menos de 2 meses, disminuyendo el colesterol LDL de niveles que los médicos consideran terapéuticos (79,1 mg/dl) a niveles próximos a 50 mg/dl (58,4 mg/dl) en el estudio YELLOW. (29)

Estos hallazgos convierten al TMO con estatinas en dosis máximas y antiagregantes en la terapéutica primordial de la enfermedad de la pared del vaso coronario y cuestiona, en pacientes estables, la indicación de la revascularización por la presencia únicamente de isquemia, ya que ahora conocemos que la regresión de la placa se asocia con disminución de la FFR, el mejor método actual para evaluar la fisiología de la disminución del flujo coronario.

Podríamos terminar afirmando que pensar “*más allá de la luz coronaria*”, como reza el título, nos lleva a no dejar de reconocer la acción recíproca que se establece entre la progresión de la placa coronaria, externa a la luz del vaso, y los diferentes grados de obstrucción coronaria.

Los próximos años veremos una eclosión de estudios que nos permitirán delinear la verdadera historia de la enfermedad aterosclerótica coronaria... y lo que es más importante para la práctica, aprender a contrarrestarla.

Dr. Hernán C. Doval^{MTSAC}

Director de la Revista Argentina de Cardiología

Agradecimientos

Al Dr. Alejandro Diego Fernández por las imágenes de IVUS y OCT realizadas en el Servicio de Hemodinamia del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Al Dr. Diego Pérez de Arenaza por la imagen de angiografía coronaria realizada en el Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts WC, Buja LM. The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsy patients. *Am J Med* 1972;52:425-43. <http://doi.org/fvss59>
2. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55. <http://doi.org/d46qjh>
3. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-44. <http://doi.org/dcmf9b>
4. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62. <http://doi.org/dn2pqj>
5. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66. <http://doi.org/bkrw5>
6. Puri R, Nicholls SJ, Ellis SG, Tuzcu EM y Kapadia SR. High-risk atheroma. The interplay between ischemia, plaque burden, and disease progression. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1134-40. <http://doi.org/f2q423>

7. Ojio S, Takatsu H, Tanaka T, Ueno K, Yokoya K, Matsubara T, et al. Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans: coronary angiographic findings within 1 week before the onset of infarction. *Circulation* 2000;102:2063-9. <http://doi.org/tct>
8. Zaman T, Agarwal S, Anabtawi AG, Patel NS, Ellis SG, Tuzcu EM, et al. Angiographic lesion severity and subsequent myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;110:167-72. <http://doi.org/tcv>
9. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934-40. <http://doi.org/tcw>
10. Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, Matsubara T, et al. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: A study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 1999;100:903-9. <http://doi.org/tcx>
11. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1041-51. <http://doi.org/f2nbrb>
12. Tomez MI, Narula J, Kovacic JC. Advances in the understanding of plaque composition and treatment options: year in review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1604-16. <http://doi.org/f2rg2p>
13. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35. <http://doi.org/d968jt>
14. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:894-901. <http://doi.org/bwm39j>
15. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Niseen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of “dilated” versus “obstructive” coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:297-306. <http://doi.org/bjvhzq>
16. Rioufol G, Gilard M, Finet G, Ginon I, Bosch J, André-Foüet. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy. Long term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004;110:2975-80. <http://doi.org/bqd4bg>
17. Ohlmann P, Kim SW, Mintz GS, Peregowski J, Tyczynski P, Maehara A, et al. Cardiovascular events in patients with coronary plaque rupture and nonsignificant stenosis. *Am J Cardiol* 2005;96:1631-5. <http://doi.org/bf7nw5>
18. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Suh IW, Hwang ES, Jeong YH, et al. Serial intravascular ultrasound evidence of both plaque stabilization and lesion progression in patients with ruptured coronary plaques: effects of statin therapy on ruptured coronary plaque. *Atherosclerosis* 2007;191:107-14. <http://doi.org/dstmwf>
19. Xie Y, Mintz GS, Yang J, Doi H, Iniguez A, Dangas GD, et al. Clinical outcome of non culprit plaque ruptures in patients with acute coronary syndrome in the PROSPECT study. *J Am Coll Cardiol Img* 2014;7:397-405. <http://doi.org/tcz>
20. Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, Xing L, Lee H, McNulty I, et al. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those of with non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:433-40. <http://doi.org/tc2>
21. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1748-58. <http://doi.org/f2qrc4>
22. Hu S, Yonetsu T, Jia H, Karanasos A, Aguirre AD, Tian J, et al. Residual thrombus pattern in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque erosion versus plaque rupture after successful fibrinolysis: an optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1336-8. <http://doi.org/f2q525>

23. Fujii K, Masutani M, Okumura T, Kawasaki D, Akagami T, Ezumi A, et al. Frequency and predictor of coronary thin-cap fibroatheroma in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris a 3-vessel optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:787-8. <http://doi.org/bz4p98>
24. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Kataiwa H, et al. Distribution and frequency of thin-capped fibroatheromas and ruptured plaques in the entire culprit coronary artery in patients with acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2008;102:975-9. <http://doi.org/ck9v42>
25. Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, et al. Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2010;105:318-22. <http://doi.org/c76zd5>
26. Obaid DR, Calvert PA, Gopalan D, Parker RA, Hoole SP, West NE, et al. Atherosclerotic plaque composition and classification identified by coronary computed tomography: assessment of computed tomography-generated plaque maps compared with virtual histology intravascular ultrasound and histology. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:655-64. <http://doi.org/tc3>
27. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49-57. <http://doi.org/bxvcd5>
28. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, Okumura M, Naruse H, Kan S, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5:169-77. <http://doi.org/tc4>
29. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Limaye A, Ali ZA, Sweeny J, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:21-9. <http://doi.org/f2mc3q>
30. Inoue K, Motoyama S, Sarai M, Sato T, Harigaya H, Hara T, et al. Serial coronary CT angiography-verified changes in plaque characteristics as an end point: evaluation of effect of statin intervention. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:691-8. <http://doi.org/dtsppf>
31. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24. <http://doi.org/bjnn37>
32. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001. <http://doi.org/jf4>
33. Dohi T, Mintz GS, McPherson JA, de Bruyne B, Farhat NZ, Lansky AJ, et al. Non-fibroatheroma lesion phenotype and long-term clinical outcomes: a substudy analysis from the PROSPECT study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:908-16. <http://doi.org/tc5>