



A debate: Intervención coronaria preventiva sobre placas vulnerables. Visión del cardiólogo intervencionista



Debate: Preventive coronary intervention for vulnerable plaque. The interventional cardiologist's approach

Josep Gómez-Lara*

Departamento de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.24875/RECIC.M24000486>

PREGUNTA: Nos gustaría conocer su interpretación del ensayo PREVENT¹. ¿Cree que puede cambiar la práctica clínica del tratamiento de las placas vulnerables?

RESPUESTA: El estudio PREVENT es el primer estudio con poder estadístico para hallar diferencias clínicas sobre el tratamiento preventivo con implantación de *stent* en placas vulnerables funcionalmente no significativas (valor de reserva fraccional de flujo [FFR] > 0,80, obtenida mediante guía de presión intracoronaria)¹. El estudio incluyó pacientes con placas vulnerables, diagnosticadas con distintas técnicas de imagen intracoronaria, que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con *stent* o tratamiento médico óptimo. De las 5.500 lesiones evaluadas en el estudio, unas 2.000 fueron funcionalmente significativas (FFR ≤ 0,80), y de las 3.500 lesiones restantes (funcionalmente no significativas), un total de 1.600 (45%) presentaron criterios de placa vulnerable y se incluyeron en el estudio. Tras 2 años de seguimiento, el objetivo primario (compuesto de muerte de causa cardíaca, infarto del vaso diana, revascularización del vaso diana u hospitalización por angina inestable) se observó en el 0,4% del grupo intervencionista y en el 3,4% del grupo control (diferencia estadísticamente significativa). A pesar de este resultado tan favorable, el estudio PREVENT presenta limitaciones importantes que llevan a cuestionar la implantación de esta práctica en el día a día.

Primero, más del 80% de los pacientes del estudio PREVENT fueron incluidos con un síndrome coronario crónico (SCC). Si atendemos al razonamiento de que el tratamiento preventivo con implantación de *stent* en las placas vulnerables es prevenir la rotura de la placa y, por tanto, reducir el riesgo de un síndrome coronario agudo (SCA), entonces se ha incluido una población con bajo riesgo de padecer un evento isquémico en el seguimiento. Para poner en contexto el riesgo residual de un paciente coronario debidamente tratado nos remitimos al registro internacional

CLARIFY². En este registro, con 32.000 pacientes, aquellos con SCC que nunca habían padecido un SCA presentaron un riesgo de infarto no mortal o de muerte de causa cardíaca del 6,4%, mientras que en los pacientes con antecedente de infarto este riesgo fue del 9,1% a 5 años de seguimiento (diferencia estadísticamente significativa).

Segundo, en el estudio PREVENT se utilizaron 3 técnicas de imagen intracoronaria distintas para el diagnóstico de placa vulnerable, cualquiera de ellas a elección del operador que realizaba la prueba según su experiencia: ecografía intravascular (IVUS), espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) o tomografía de coherencia óptica (OCT). Además, se marcaron distintos criterios de placa vulnerable dependiendo de la técnica empleada, con lo que muy probablemente se incluyeron diferentes tipos anatómicos de placa. De modo general, prácticamente un 60% de las placas vulnerables incluidas fueron definidas con IVUS por un área luminal mínima < 4 mm² y una carga de placa > 70%, y no hay ninguna mención a la composición de la placa. Sabemos que la inmensa mayoría de las lesiones causantes de un SCA son placas fibrolipídicas que presentan rotura de la capa fibrosa (fina) que recubre su núcleo necrótico³. Las placas fibrosas, fibrolipídicas de capa gruesa o fibrocalcificadas no suelen causar SCA, y se asocian más a los SCC. Probablemente, en el estudio PREVENT se ha sobreindicado el tratamiento preventivo con *stent* de muchas placas que no cumplen estos requisitos de placa vulnerable, debido al uso de una técnica de imagen intravascular inapropiada y a elegir unos criterios de placa vulnerable que no se corresponden con el tipo de placas que causan un SCA.

Finalmente, en el estudio PREVENT todo el beneficio clínico observado a favor del tratamiento mecánico de las placas vulnerables se debe a una reducción en el número de revascularizaciones y hospitalizaciones por angina inestable, sin apreciar diferencias

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gomezjosep@hotmail.com [J. Gómez-Lara].
X [@josepgomezlara](https://twitter.com/josepgomezlara)

Online el 16 de octubre de 2024.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

2604-7306 / © 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

significativas en el riesgo de infarto no mortal o de muerte de causa cardíaca, incluso tras 7 años de seguimiento. Gracias al estudio FAME 1⁴, que incluyó pacientes con SCC que presentaban enfermedad coronaria multivasa, sabemos que guiar la revascularización por la medición de la FFR reduce el número de lesiones que tratar (alrededor del 40%), y que el tratamiento médico óptimo (sin *stent*) de estas lesiones funcionalmente no significativas tiene una eficacia similar a la revascularización de todas las lesiones guiada solo por angiografía, siendo además seguro y coste-efectivo a 5 años de seguimiento. Retomando el estudio PREVENT, revascularizar de manera preventiva y electiva un 45% de las lesiones funcionalmente no significativas (FFR > 0,80) que presentan criterios de placa vulnerable para evitar solo un 3% de revascularizaciones (por indicación clínica) durante 7 años de seguimiento no parece tener un gran beneficio clínico, y sí una dudosa relación coste-efectividad. Para cambiar la práctica clínica es necesario obtener resultados con reducciones de infarto no mortal y de muerte de causa cardíaca en el seguimiento.

P.: Muy resumidamente, ¿cuál es el estado de la evidencia para intervenir mecánicamente sobre una placa coronaria que no genera compromiso de flujo, pero que muestra características de vulnerabilidad?

R.: La evidencia científica sobre la implantación preventiva de *stents* en placas coronarias funcionalmente no significativas que presentan características de placa vulnerable es muy escasa. Los estudios *post hoc* de pacientes valorados con OCT antes del implante de un *stent* y en seguimiento muestran que la implantación de *stents* sobre placas de fibroateroma de cápsula fibrosa fina (también conocidas como placas vulnerables) provoca una cicatrización (de neointima) que rodea los *struts* y engruesa la capa fibrosa, disminuyendo potencialmente el riesgo de rotura de la placa⁵.

Hasta el momento, solo 2 estudios prospectivos y aleatorizados han investigado la utilidad del *stent* sobre placas vulnerables: los estudios PROSPECT-ABSORB⁶ y PREVENT¹. En ambos se han encontrado diferencias significativas a favor de la intervención mecánica. No obstante, como ya se ha comentado, en los dos trabajos existen limitaciones importantes con respecto al número de pacientes incluidos (suma inferior a 2.000), la técnica de imagen intracoronaria elegida para definir la placa vulnerable (mayoritariamente IVUS) y los objetivos clínicos que no son adecuados para valorar su eficacia (beneficio clínico obtenido por una reducción de la necesidad de revascularización y no por una reducción de la tasa de infarto no fatal o de muerte de causa cardíaca).

También merece la pena mencionar un estudio piloto sobre el uso de balones recubiertos de fármaco para el tratamiento de las placas vulnerables: el estudio DEBuT-LRP⁷. Incluyó 18 pacientes que fueron valorados con NIRS durante el procedimiento índice y tras 9 meses, y sus resultados muestran que la cantidad de lípido disminuyó sin afectar al tamaño del lumen. No obstante, se requerirá mucha más evidencia para plantear este tratamiento en placas vulnerables.

P.: En la práctica clínica, hoy en día, ¿qué pacientes podrían ser candidatos a esa estrategia, si es que considera que hay algún perfil?

R.: No hay una respuesta clara a esta pregunta. Lo que sí sabemos es que la arteriosclerosis es una enfermedad progresiva. Los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria que no reciben tratamiento hipolipemiente, o que reciben un tratamiento hipolipemiente no intensivo, muestran una progresión del acúmulo de placa de alrededor de un 1% cada 2 años^{8,9}. Se estima que solo el 65% de los pacientes que reciben tratamiento hipolipemiente

intensivo capaz de disminuir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) a cifras < 70 mg/dl logran detener el proceso de acúmulo lipídico e incluso reducir el porcentaje de ateroma en estudios seriados con IVUS^{8,10}. También cabe destacar que descensos más marcados del colesterol LDL se asocian a cambios en la composición de la placa y a un engrosamiento de la capa fibrosa de placas vulnerables en estudios seriados con OCT¹¹. Por estos motivos, las últimas guías de práctica clínica recomiendan disminuir el colesterol LDL a valores < 55 mg/dl en pacientes con antecedentes de enfermedad (clínica) arteriosclerótica y a < 40 mg/dl en pacientes con eventos clínicos recurrentes¹².

No obstante, en nuestro medio, el porcentaje de pacientes que llegan a los niveles recomendados por las guías de práctica clínica es solo de alrededor del 30%, e incluso menor en los pacientes de muy alto riesgo¹³. Por lo tanto, aunque hay que priorizar la implementación de tratamientos hipolipemiantes intensivos en el mundo real de acuerdo con las guías de práctica clínica, también hay que reconocer que en muchos pacientes estos tratamientos van a resultar insuficientes, en especial en aquellos con un SCA.

En mi opinión, los pacientes con SCA representan la mejor población para plantear esta estrategia de estabilización mecánica sobre placas vulnerables. Los pacientes afectados de un SCA (por rotura de placa) tienen un tipo de arteriosclerosis agresiva con mucha carga de placa y con mayor número de placas vulnerables que los pacientes con SCC³. Esto les convierte en candidatos ideales para la «caza» de placas vulnerables con técnicas de imagen intravascular, tanto de la arteria causante del infarto como del resto de los vasos.

P.: Explíquenos en pocas palabras el ensayo VULNERABLE, que lidera junto con Enrique Gutiérrez Ibañes, y cuál es su estado actual.

R.: Desde el Grupo de Trabajo de Técnicas de Diagnóstico Intracoronario de la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología se ha impulsado la realización del estudio VULNERABLE¹⁴. Se trata de un estudio aleatorizado, controlado y simple ciego en el que van a participar más de 40 centros españoles. Pretende valorar unos 2.000 pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que presenten lesiones no culpables angiográficamente intermedias (diámetro de estenosis del 40-69%). Todas las lesiones elegibles se interrogarán con guía de presión, y aquellas en las que se demuestre un valor de FFR ≤ 0,80 se tratarán con *stent* y serán consideradas como fallo de selección. El resto de las lesiones (con FFR > 0,80) serán investigadas con OCT y se buscarán las características de vulnerabilidad. Las lesiones que no reúnan características de vulnerabilidad se abordarán médicamente, pero recibirán seguimientos periódicos para valorar eventos adversos (dentro del denominado Registro VULNERABLE). Finalmente, el estudio pretende incluir un total de 600 lesiones con FFR negativo, pero con características de vulnerabilidad por OCT, que serán aleatorizadas 1:1 a tratamiento con *stent* o tratamiento médico óptimo (dentro del ensayo clínico VULNERABLE). El seguimiento planeado para los pacientes del registro y del ensayo clínico es de 4 años. El estudio VULNERABLE es el primer estudio con poder estadístico para valorar el beneficio clínico del tratamiento preventivo con *stent* de lesiones no culpables que presentan características de vulnerabilidad por OCT, que en nuestra opinión es la mejor técnica de imagen intracoronaria para el diagnóstico de este tipo de placas.

FINANCIACIÓN

Sin financiación.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha utilizado inteligencia artificial.

CONFLICTO DE INTERESES

Sin conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Park SJ, Ahn JM, Kang DY, et al. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2024;403:1753-1765.
2. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 2020;41:347-356.
3. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114:1852-1866.
4. Siebert U, Arvandi M, Gothe RM, et al. Improving the quality of percutaneous revascularisation in patients with multivessel disease in Australia: cost-effectiveness, public health implications, and budget impact of FFR-guided PCI. *Heart Lung Circ.* 2014;23:527-533.
5. Bourantas CV, Serruys PW, Nakatani S, et al. Bioresorbable vascular scaffold treatment induces the formation of neointimal cap that seals the underlying plaque without compromising the luminal dimensions: a concept based on serial optical coherence tomography data. *EuroIntervention.* 2015;11:746-756.
6. Stone GW, Maehara A, Ali ZA, et al. Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2289-2301.
7. van Veelen A, Kucuk IT, Garcia-Garcia HM, et al. Paclitaxel-coated balloons for vulnerable lipid-rich plaques. *EuroIntervention.* 2024;20:e826-e830.
8. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1273-1282.
9. Mendieta G, Pocock S, Mass V, et al. Determinants of Progression and Regression of Subclinical Atherosclerosis Over 6 Years. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:2069-2083.
10. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-2087.
11. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327:1771-1781.
12. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-3337.
13. Cosin-Sales J, Campuzano Ruiz R, Diaz Diaz JL, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Atherosclerosis.* 2023;375:38-44.
14. Gómez-Lara J, López-Palop R, Rómiz E, et al. Treatment of functionally nonsignificant vulnerable plaques in multivessel STEMI: design of the VULNERABLE trial. *REC Interv Cardiol.* 2024. <https://doi.org/10.24875/RECICE.M24000468>.