

# ¿Estamos preparados para las intervenciones coronarias percutáneas preventivas?

## *Are we ripe for preventive percutaneous coronary interventions?*

Elvin Kedhi<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canadá

<sup>b</sup> Department of Structural Heart Disease, Silesian Medical University, Katowice, Polonia

### INTRODUCCIÓN

Cuando se habla de intervenciones coronarias percutáneas (ICP) preventivas, se hace alusión al tratamiento de placas de alto riesgo previo a la ocurrencia de eventos adversos. La decisión de administrar tratamiento preventivo se suele tomar cuando la tasa esperada de eventos de la enfermedad de base supera las posibles complicaciones a corto y largo plazo asociadas a la intervención. Un abordaje que también es aplicable al tratamiento de la enfermedad coronaria. Nuestro conocimiento sobre el avance de la placa aterosclerótica y la identificación de placas de alto riesgo ha ido en aumento durante los últimos años, a la par que los avances tecnológicos de los dispositivos coronarios; todo ello ha alterado el equilibrio existente entre los riesgos de la enfermedad de base y los del tratamiento percutáneo.

### EL CONCEPTO DE PLACA VULNERABLE

La forma de entender las placas coronarias de alto riesgo, también conocidas como placas vulnerables, ha ido cambiando con el paso de los años. Inicialmente, llamábamos placa vulnerable a la estenosis no significativa angiográficamente propensa a romperse y desencadenar síndromes coronarios agudos<sup>1</sup>. El PROSPECT fue el primer estudio de referencia sobre la historia natural de las placas vulnerables mediante ecografía intravascular con histología virtual<sup>2</sup>. Fue el primero en definir criterios específicos sobre la vulnerabilidad de las placas, en especial, el fibroateroma de capa fina (FACF), que se caracteriza por una placa rica en lípidos con un núcleo necrótico separado del lumen del vaso por una delgada capa fibrótica. El estudio PROSPECT también identificó otros 2 criterios cuantitativos: una carga de placa > 70% y un área luminal mínima (ALM) < 4,0 mm<sup>2</sup>. A pesar de sus importantes contribuciones, tuvo alguna que otra limitación, por ejemplo, a) la resolución de la ecografía intravascular con histología virtual no bastó para detectar grosores de capa ≤ 0,65 μm (valor de corte para el verdadero FACF) y b) el estudio no pudo excluir la ausencia de isquemia en las lesiones que condujeron a la ocurrencia de eventos.

### FIBROATEROMA DE CAPA FINA

El uso de técnicas de imagen más sofisticadas como la tomografía de coherencia óptica (OCT), que tiene una resolución de 10 a 20

μm y es, por tanto, capaz detectar el FACF, ha allanado el camino para la verdadera detección de placas vulnerables. De hecho, el estudio COMBINE OCT-RFF<sup>3</sup> sobre la historia natural de las placas que comparó los resultados de lesiones no isquémicas, clasificadas como FACF o no FACF según valoración mediante OCT, confirmó por primera vez que, incluso en ausencia de isquemia, la presencia de un FACF valorado mediante OCT se asoció a una tasa de eventos 4 veces mayor que la de las lesiones sin FACF. Este estudio proporcionó evidencias de que las características morfológicas de una lesión podrían ser más importantes que la propia isquemia a la hora de predecir eventos adversos en el futuro, abriendo, así, la puerta al tratamiento potencial de lesiones no isquémicas.

Curiosamente, nuestro grupo también ha demostrado que el FACF, y no cualquier placa lipídica, se asocia a eventos adversos futuros y que las placas lipídicas con capa gruesa tienen resultados benignos parecidos a los de las placas fibróticas. Este hallazgo sugiere que solo un tercio de todas las placas lipídicas y menos de la cuarta parte se beneficiarían del tratamiento preventivo<sup>4</sup>. Otros estudios como el CLIMA<sup>5</sup> y el PECTUS<sup>6</sup> han servido para confirmar el papel del FACF en la predicción de eventos adversos futuros. Kubo et al.<sup>7</sup> también demostraron que la presencia de FACF se asocia a una alta tasa de eventos adversos en el futuro.

### NUEVOS CONCEPTOS PARA DEFINIR LO QUE SON PLACAS VULNERABLES

En contra de lo que se creía, estudios recientes han demostrado que las placas vulnerables que provocan eventos adversos en el futuro suelen tener un gran volumen de placa y un grado significativo de estenosis luminal. Tanto el COMBINE OCT-RFF como el FORZA<sup>8</sup> hallaron, de manera independiente, que un valor de corte de ALM de 2,5 mm<sup>2</sup> era un mejor predictor de eventos adversos futuros que el anterior valor de corte de 4,0 mm<sup>2</sup>.

Además del ALM, otras características de la placa también están asociadas con la vulnerabilidad. Un reciente análisis post hoc del estudio COMBINE OCT-RFF<sup>9</sup> confirmó que, más allá del ALM, otros signos de desestabilización de la placa adyacente al FACF, como anteriores roturas de placa o placas cicatrizadas, también se asocian a una tasa mucho mayor de eventos adversos. Cuando coexisten características de vulnerabilidad, la tasa de eventos puede aumentar progresivamente. Por ejemplo, mientras que el FACF solo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [elvin.kedhi@mcgill.ca](mailto:elvin.kedhi@mcgill.ca)

X @ekedhi

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.

se asoció a una tasa de eventos futuros del 20%, la suma FACF + ALM < 2,5 mm<sup>2</sup> adyacente a una placa cicatrizada se asoció a una tasa de eventos del 50%.

Estos hallazgos son importantes ya que incorporan una nueva forma de entender las placas vulnerables. El concepto ha pasado de un modelo binario simple de sí o no a un modelo variable y progresivo en virtud del cual la vulnerabilidad de una placa aumenta pareja al número de características de alto riesgo existentes siendo las placas más vulnerables aquellas con más de 3 factores de riesgo.

La idea de que una placa que se rompe sin causar eventos agudos cicatrizará y se estabilizará por sí sola también se ha puesto en duda. Las placas «curadas» no suelen ser placas estables, sino propensas a nuevas roturas en ubicaciones adyacentes, lo cual las convierte, de facto, en uno de los mayores predictores de vulnerabilidad. Araki et al.<sup>10</sup> confirmaron, sin género de dudas, que las roturas de placa de repetición y las cicatrizaciones son los verdaderos mecanismos que subyacen al avance de la aterosclerosis.

Se entiende que el crecimiento del volumen de placa intraluminal vaya parejo al avance de la isquemia ya que el avance de la placa termina por provocar lesiones isquémicas. No obstante, es importante reconocer que, atendiendo a este modelo de rotura y cicatrización del avance de la placa, cualquier futura desestabilización (rotura o cicatrización) de una placa con características vulnerables, ya sea angiográficamente limítrofe o significativa, aunque, todavía, no isquémica, podría provocar un síndrome coronario agudo o un avance rápido (de la noche a la mañana) de la estenosis luminal, lo cual conduciría a un cuadro de isquemia y, posiblemente, a una angina estable o inestable.

Siguiendo esta lógica, la revascularización basada en imágenes OCT capaz de detectar estas placas, se convierte en una estrategia atractiva que no depende solo de la intervención motivada por la isquemia. El estudio FORZA fue el primero en confirmar el beneficio de la ICP guiada por técnicas de imágenes intravasculares frente a la ICP motivada por la isquemia. No obstante, este estudio solo empleó criterios cuantitativos de OCT y no una suma de criterios cuantitativos y cualitativos de vulnerabilidad en la OCT. Tal y como se ha explicado anteriormente, el beneficio del guiado mediante OCT radica en su capacidad de identificar lesiones con un alto grado de vulnerabilidad que todavía son asintomáticas, allanando así el camino para la realización de ICP preventivas.

## MEJORA EN LOS RESULTADOS DE LA ICP

Las mejoras en la tecnología de *stents*, las técnicas de ICP y el guiado mediante imágenes intravasculares han minimizado las tasas de complicaciones asociadas a la ICP, sobre todo, en lesiones no estenosadas de gravedad. El estudio PREVENT<sup>11</sup> que comparó el tratamiento médico con la ICP en lesiones con un porcentaje de estenosis por diámetro  $\geq 50\%$  (pero que no eran isquémicas), mostró una tasa de eventos muy baja en el grupo ICP (< 1%). Esto sugiere que actualmente la ICP se asocia a tasas de eventos más bajas que el tratamiento médico en el abordaje de estas lesiones vulnerables de alto riesgo.

## MEJORAR LA ESTRATEGIA ACTUAL DE REVASCULARIZACIÓN INTEGRANDO UNA INTERVENCIÓN PREVENTIVA DE PLACA VULNERABLE

Curiosamente, aunque a primera vista podría parecer que un abordaje similar al del estudio PREVENT abre la puerta para implantar *stents* en todas las lesiones intermedias, la realidad es bien distinta. La capacidad de la OCT para detectar características

verdaderamente vulnerables ha limitado mucho el número de lesiones que podrían beneficiarse de una ICP preventiva. En pacientes sin isquemia pero una lesión con un diámetro de estenosis > 50%, la prevalencia de lesiones vulnerables según los criterios de OCT está entre el 10 y el 20% en comparación con > 90% del estudio PREVENT.

Por otro lado, estudios extensos como el ISCHEMIA<sup>12</sup> y el FAME 2<sup>13</sup> vienen a demostrar que en torno al 20% de los pacientes con lesiones isquémicas no responden al tratamiento médico y precisan una ICP para controlar los síntomas anginosos. Curiosamente, este 20% corresponde al porcentaje de lesiones verdaderamente isquémicas definidas como un valor de reserva fraccional de flujo (RFF) < 0,75<sup>14</sup>. Por tanto, se deduce que la detección de isquemia y la revascularización de estas lesiones con isquemia verdadera (RFF < 0,75) siguen teniendo un papel clave independientemente de la presencia de características de vulnerabilidad. Mientras tanto, el papel de la ICP preventiva podría reservarse para placas con características altamente vulnerables que presenten al menos un grado intermedio de estenosis pero que, por lo demás, no son isquémicas.

Si se aplica correctamente esta estrategia combinada de toma de decisiones, el número de lesiones que podrían beneficiarse del tratamiento con ICP podría ser similar o incluso menor que el de lesiones identificadas a través de la actual estrategia de revascularización solo motivada por la isquemia. Con esta nueva estrategia combinada, las únicas lesiones que precisarían ICP serían aquellas con isquemia verdadera (RFF  $\leq 0,75$ ) (en torno al 20% de las lesiones) y placas vulnerables de alto riesgo (entre el 10 y el 20% de todas las lesiones), cifras comparables al 40% de las lesiones que, en la actualidad, son tratadas mediante ICP mediante la estrategia de revascularización motivada por isquemia (RFF  $\leq 0,80$ ).

Esta estrategia de tratamiento guiado por RFF y OCT en pacientes con enfermedad multivascular (lesiones con estenosis angiográfica > 50%) que presentan síndromes coronarios estables o agudos está siendo ahora analizada en el estudio global controlado y aleatorizado COMBINE-INETREVEVE (NCT05333068). Una nueva estrategia consistente en reservar la ICP para lesiones con RFF  $\leq 0,75$  y > 0,75 y características vulnerables tales como el FACF, placa rota o erosiones de placa con descensos significativos del lumen (ALM < 2,5 mm<sup>2</sup>).

Otro estudio que está implementando un tratamiento percutáneo merecedor preventivo es el VULNERABLE (NCT05599061), un estudio multicéntrico que se está llevando a cabo en España y que está poniendo en práctica una idea parecida, aunque solo en lesiones no culpables de infarto de miocardio con elevación del segmento ST no isquémicas con características vulnerables de alto riesgo. Creemos que tanto los resultados de estos estudios como las nuevas tecnologías de imagen podrían conducir a la detección automática de placas vulnerables, a técnicas de análisis conjunto imágenes más hemodinámica y a mejores dispositivos de tratamiento intracoronario (implantables o no) y todo ello proporcionarnos nuevos conocimientos sobre el papel de la ICP preventiva.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTO DE INTERESES

E. Kedhi declara haber recibido subvenciones en materia de investigación institucional de Medtronic y Abbott y ser *proctor* de Abbott.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:C13-C18.
2. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226-235.
3. Kedhi E, Berta B, Roleder T, Hermanides RS, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *Eur Heart J.* 2021;42:4671-4679.
4. Fabris E, Berta B, Roleder T, et al. Thin-Cap Fibroatheroma Rather Than Any Lipid Plaques Increases the Risk of Cardiovascular Events in Diabetic Patients: Insights from the COMBINE OCT-FFR Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15:e011728.
5. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *Eur Heart J.* 2020;41:383-391.
6. Mol JQ, Volleberg RHJA, Belkacemi A, et al. Fractional Flow Reserve-Negative High-Risk Plaques and Clinical Outcomes After Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2023;8:1013-1021.
7. Kubo T, Ino Y, Mintz GS, Shiono Y, Optical coherence tomography detection of vulnerable plaques at high risk of developing acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;jeab028.
8. Burzotta F, Leone AM, Aurigemma C, et al. Fractional Flow Reserve or Optical Coherence Tomography to Guide Management of Angiographically Intermediate Coronary Stenosis: A Single-Center Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:49-58.
9. Del Val D, Berta B, Roleder T, et al. Vulnerable plaque features and adverse events in patients with diabetes mellitus: a post hoc analysis of the COMBINE OCT-FFR trial. *EuroIntervention.* 2024;20:e707-e717.
10. Araki M, Yonetsu T, Kurihara O, et al. Predictors of Rapid Plaque Progression: An Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:1628-1638.
11. Park SJ, Ahn JM, Kang DY, et al. PREVENT Investigators. 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.
12. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1395-1407.
13. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, 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.
14. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376:1824-1834.