

## COMENTARIO EDITORIAL



José M Torres Viera

# Enfermedad coronaria estable: conceptos inestables para un curso vulnerable

José M Torres Viera<sup>a</sup> y José M de la Torre Hernández<sup>b</sup>

## CONFUSIÓN Y CONTROVERSIA

Para los autores de esta excelente revisión estos factores han estado siempre presentes durante la evolución del conocimiento en la cardiopatía isquémica (CI). (1) Como ejemplo ilustrativo de ello mencionan la equivocada interpretación que de la angina de pecho hizo su primer descriptor, W. Heberden, aunque en su descargo diremos que tal confusión persistió por más de 100 años.

A pesar del gran desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas, la CI sigue siendo la principal causa de muerte en el planeta y todo indica que mantendrá esa posición por muchos años. Pareciera que históricamente solo hemos logrado diferir su victoria, negociando con la paradoja de salvar más pacientes durante el infarto agudo solo para volver a lidiar con otras expresiones de la enfermedad años después.

Los autores centran su discusión sobre una serie de conceptos, unos cuestionados y otros que emergen dominantes. En primer lugar hemos de reconocer que muy probablemente estos últimos sufran también en un futuro de desafíos ante nuevos conocimientos. No hemos de ser tan arrogantes en ciencia médica como lo fueron en otros ámbitos del conocimiento humano para suponer que hemos llegado al “final de la historia” de la CI, ni mucho menos.

### PRIMER CONCEPTO CUESTIONADO: LA ISQUEMIA INDUCIDA POR ESTRÉS ES UN FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE Y UN IMPORTANTE OBJETIVO TERAPÉUTICO

La distinción entre la isquemia aguda y la inducida en contexto de cronicidad es muy relevante tanto en lo fisiopatológico como en lo pronóstico. El concepto de pre-condicionamiento miocárdico resulta clave para entender la

muy diferente significación pronóstica. No obstante hemos estado determinados por largo tiempo para la detección y tratamiento de la isquemia inducida.

Ahora bien, la extensión de isquemia inducida en CI estable se asocia a un mayor riesgo de muerte e infarto, pero esto se explica por la enfermedad coronaria subyacente y los SCA que producirá en un futuro. La isquemia resultaría así un marcador de riesgo. Esto viene soportado por múltiples estudios mencionados por los autores y es refrendado por el recientemente presentado ensayo ISCHEMIA en el que la revascularización sistemática de pacientes con angina estable (excluidas lesiones significativas de tronco común, severa disfunción ventricular y angina mal controlada medicamente) no mejoró la incidencia de muerte e infarto. (2) No obstante, en el análisis de la incidencia de infarto espontáneo se observa una progresiva separación de las curvas a favor de la revascularización que resulta significativa a los 5 años de seguimiento.

Por tanto, el concepto está claramente cuestionado en cuanto a mortalidad pero quizás no tanto en cuanto al riesgo de infarto espontáneo.

### SEGUNDO CONCEPTO CUESTIONADO: LAS ESTENOSIS CORONARIAS SEVERAS DEBEN SER OBJETIVO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON CI ESTABLE

De todo lo dicho en el punto anterior se puede colegir que la revascularización de las lesiones significativas en pacientes con CI estable, Síndrome Coronario Crónico según las últimas guías de la ESC, (3) no va a mejorar de forma general el pronóstico de los pacientes. Una excepción serán aquellos pacientes con severa disfunción ventricular o lesión grave del tronco común.

<sup>a</sup>Cardiólogo Intervencionista, Clínica Santa Sofía, Caracas, Venezuela; <sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. Fondos para investigación: Abbott Medical, Biosensors, Bristol Myers Squibb, Amgen. Honorarios por consultoría: Boston Scientific, Medtronic, Biotronik, Daiichi-Sankyo.

Aunque se han publicado ensayos y meta-análisis con resultados no concordantes en este sentido, (4) el gran ensayo ISCHEMIA confirma en gran medida este argumento, en el contexto que determinaron los criterios de inclusión-exclusión del estudio.

Pero es preciso hacer varias puntualizaciones a este respecto. Primero, la limitada validez de la angiografía para definir la significación de una estenosis coronaria. En este sentido el estudio FAME II mostró que en pacientes estables la revascularización de estenosis con valor de reserva fraccional de flujo (FFR) < 0.8 se asociaba con fuerte tendencia a una menor incidencia de infarto (HR 0.66; 95% CI, 0.43 to 1.00) respecto al manejo conservador. (5)

En segundo lugar el aspecto antes mencionado del ensayo ISCHEMIA respecto a la significativa mayor incidencia de infarto espontáneo a largo plazo en el grupo conservador.

Un tercer aspecto merece especial consideración y es el de los síntomas y la calidad de vida. Los pacientes no solo desean vivir más sino vivir mejor. El subestudio del ISCHEMIA trial que evaluó estos aspectos demuestra que la revascularización mejora el estado sintomático y funcional de los pacientes de forma sostenida en el tiempo. (6)

Un cuarto punto haría referencia a la adherencia terapéutica en el tratamiento farmacológico. Esta es clave para la efectividad de la terapia y resulta siempre menor en práctica real que en los ensayos.

Finalmente está la distinción entre paciente estable y lesión estable. Estos no siempre coinciden siendo el paciente con infarto y enfermedad multivascular el ejemplo típico. En este contexto el ensayo COMPLETE demuestra que la revascularización de lesiones no culpables (estables) mejora el pronóstico en términos de muerte e infarto. (7)

Por tanto, el concepto está cuestionado pero de forma relativa. La revascularización (percutánea o quirúrgica según proceda) resulta claramente beneficiosa en términos pronósticos en pacientes estables en determinadas circunstancias (SCA reciente, lesión grave de tronco común o severa disfunción ventricular) y en todos los demás casos esta puede mejorar el estado sintomático del paciente sin detrimento pronóstico.

Dicho esto, en el manejo de pacientes con CI estable debe hacerse patente el necesario carácter “paciente-céntrico” del cuidado y atender a las consideraciones de cada caso en particular evitando actitudes dogmáticas de cualquier sentido por parte de los profesionales.

### **TERCER CONCEPTO CUESTIONADO: DETECTAR Y TRATAR LAS PLACAS VULNERABLES PUEDE PREVENIR EVENTOS CORONARIOS AGUDOS**

Durante las últimas dos décadas la identificación de la placa vulnerable ha sido uno de los grandes objetivos en

cardiología. Si bien es posible definir el “fenotipo” más común de las placas que protagonizan los SCA, la probabilidad de que una placa en particular con patrón de vulnerabilidad ocasione un SCA en los años siguientes es muy baja. En los estudios prospectivos con técnicas de imagen intravascular el valor predictivo positivo fue solo del 17-41%, siendo el negativo del 92-98%. En los estudios basados en técnicas de imagen no invasivas los valores fueron del 6% y 98% respectivamente. (8)

Y esto teniendo en cuenta que el objetivo primario de los estudios incluía eventos no siempre relacionados con el SCA. Las razones para ello son el alto número de placas por paciente, la no infrecuente complicación silente de placa, el carácter dinámico del fenotipo de placa en el tiempo o la gran influencia del entorno pro-trombótico y/o pro-inflamatorio del paciente.

Por tanto, el concepto aislado de la “placa vulnerable” no tiene adecuado valor predictivo y su abordaje mecánico no mejoraría el pronóstico.

No obstante hay datos recientes que podrían dar cierto valor relativo al concepto. Los resultados del subestudio del ensayo COMPLETE con evaluación mediante tomografía de coherencia óptica de las lesiones no culpables en pacientes con infarto ST alto mostró que la mitad de las veces estas correspondían a placas de morfología vulnerable. (9) Este hecho podría explicar el beneficio en muerte e infarto observado con su revascularización percutánea. Se trataría del contexto integrado de placa vulnerable en el paciente vulnerable.

Por todo ello, es preciso abrazar al concepto de “paciente vulnerable” pero sin olvidar lo aprendido en la búsqueda de la “placa vulnerable”. La combinación de técnicas de imagen (invasivas o no invasivas) morfológica y funcional, junto a biomarcadores, patrones genéticos y variables clínicas del paciente permitirá identificar a los sujetos de más riesgo y avanzar de la prevención a la predicción. De esta forma los tratamientos más individualizados mejorarán el pronóstico de los pacientes de manera más eficiente para la sociedad.

### **NUEVO CONCEPTO: LA CARGA DE ENFERMEDAD ARTERIOSCLERÓTICA ES EL DETERMINANTE DEL PRONÓSTICO EN EL PACIENTE ESTABLE**

Existen suficientes evidencias para afirmar que el grado de extensión de la enfermedad coronaria aumenta la incidencia futura de SCA. Pero no es solo la presencia de enfermedad coronaria obstructiva la que confiere mayor riesgo, sino también la no obstructiva. (10)

Resulta pues de notable importancia disponer de un sistema de gradación de la carga de enfermedad y en este sentido los autores proponen una clasificación que apor-

ta valor a la enfermedad antes considerada no significativa (estenosis < 50%). (10)

### **NUEVO CONCEPTO: LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD CORONARIA ES UN POTENTE PREDICTOR PRONÓSTICO Y UNA IMPORTANTE DIANA TERAPÉUTICA**

La enfermedad coronaria puede seguir un curso muy variable. La progresión más acelerada se asocia a una peor evolución clínica pero los mecanismos que la condicionan son múltiples y no bien entendidos. La inflamación juega un papel esencial en el proceso de progresión e inestabilización de la placa de ateroma.

La multiplicidad de variables que afectan a la inflamación explica la necesidad de un abordaje integral, con el rol central de los cambios en el estilo de vida y el estricto control de factores de riesgo, siendo menos claro el papel de nuevos fármacos específicos anti-inflamatorios, aunque aparecen resultados prometedores con fármacos muy asequibles en pacientes tras infarto. (11)

### **NUEVO CONCEPTO: LA RESPUESTA INDIVIDUAL A LA ARTERIOSCLEROSIS ES UN FACTOR CRÍTICO Y MODIFICABLE QUE AFECTA AL PRONÓSTICO**

La frecuente presencia de placas de arteriosclerosis en humanos a partir de la edad adulta y la evidencia de disrupciones silentes de placa implica la necesaria contribución de una constelación de factores para desencadenar un SCA. Uno de estos sería el estado pro-trombótico que en coincidencia con la ruptura-erosión de la placa crearía el escenario de una "tormenta perfecta". Lo importante es tener en cuenta que muchos de los factores pro-trombóticos pueden ser positivamente modificados (diabetes, obesidad, hipertensión, dislipemias) mediante cambios en estilo de vida y fármacos.

### **IMPLICACIONES PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE**

La línea de pensamiento presentada en esta revisión ha sido corroborada casual y afortunadamente este mismo año 2019 a través de ensayos muy relevantes ya comentados. (2, 7, 11)

La obsesión por la isquemia inducida se atenúa en favor de una interpretación de la CI como enfermedad crónica sometida a la influencia de múltiples factores sistémicos. De decretar la búsqueda y captura de la placa vulnerable a comenzar a entender el abordaje integral del paciente vulnerable. De una visión centrada en la lesión y su tratamiento mecánico, a otra más centrada en el paciente y orientada a la detección precoz de la enfermedad y la prevención de sus adversas consecuencias.

No obstante, a pesar de conocer muy bien los potentes efectos positivos de la prevención, el control adecuado de los factores de riesgo modificables es muy deficitario. Urge que los sistemas de salud, con todo el conjunto de agentes implicados, orienten más sus esfuerzos hacia la detección precoz y la prevención.

Los autores de este comentario editorial suscriben, con las matizaciones indicadas a lo largo del mismo, las conclusiones de esta excelente revisión. Las evidencias últimas no entierran para nada los abordajes intervencionistas en la CI estable sino que los hacen más selectivos en cuanto a su indicación. Creemos que los nuevos enfoques no anulan totalmente a aquellos cuestionados, son nuevas visiones enriquecidas con las previas y que darán paso en un futuro a otras cada vez más precisas. Es como progresa la medicina.

Queremos acabar con esta cita, que no es de un científico, pero que resume perfectamente el problema de la ciencia y de la medicina en particular:

*"No es lo que no sabemos lo que nos mete en problemas, sino lo que damos por cierto y no lo es"* (Mark Twain).

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Arbab-Zadeh A, Fuster V. From Detecting the Vulnerable Plaque to Managing the Vulnerable Patient. JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2019;74:1582-93.
2. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). Presented by: Judith S Hochman, MD, at AHA Scientific Sessions 2019, Philadelphia, PA. [https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM\\_505226\\_ISCHEMIA-Clinical-Trial-Details.jsp](https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505226_ISCHEMIA-Clinical-Trial-Details.jsp)
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]
4. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, et al. Medical Therapy With Versus Without Revascularization in Stable Patients With Moderate and Severe Ischemia: The Case for Community Equipoise. J Am Coll Cardiol. 2016;67:81-99.
5. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. N Engl J Med. 2018;379:250-259.
6. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches: Primary Report of Quality of Life Outcomes. Presented by: John A. Spertus, at AHA Scientific Sessions 2019, Philadelphia, PA. [https://professional.heart.org/professional/Science-News/UCM\\_505226\\_ISCHEMIA-Clinical-Trial-Details.jsp](https://professional.heart.org/professional/Science-News/UCM_505226_ISCHEMIA-Clinical-Trial-Details.jsp)
7. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. N Engl J Med. 2019;381:1411-1421.
8. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 2019;40:2566-2584
9. OCT COMPLETE: Non-culprit Lesion Plaque Morphology in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Substudy from the Complete

Trial using Optical Coherence Tomography. Presented by: N. Pinilla Echeverri at AHA Scientific Sessions 2019, Philadelphia, PA. [https://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_505191.pdf](https://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_505191.pdf)

**10.** Arbab-Zadeh A, Fuster V. The risk continuum of atherosclerosis and its implications for defining CHD by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2467-78.

**11.** Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-2505