Tratamiento local y sistémico de placas ateroscleróticas vulnerables

Local and systemic therapies for vulnerable atherosclerotic plaques

John A Ambrose[1], Avinash V Sharma[1]

RESUMEN

La aterotrombosis es responsable del síndrome coronario agudo incluido el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) tipo 1 y muchas de las muertes coronarias súbitas que se producen en adultos. Los datos procedentes de autopsias e imágenes de pacientes vivos indican que, en la mayoría, el trombo se forma en una placa aterosclerótica alterada que se denomina fibroateroma de casquete fino o FACF. Con su núcleo necrótico grande, casquetes fibrosos finos, abundancia de células inflamatorias y extensos *vasa vasorum*, los FACF se han dado en llamar placas vulnerables o de alto riesgo. Aunque tradicionalmente, los cardiólogos se han centrado en tratar la obstrucción coronaria significativa, durante las últimas dos décadas, se han mostrado enormemente interesados en prevenir las causas trombóticas del infarto de miocardio mediante la identificación y estabilización de estas placas vulnerables que, al menos, en las angiografías, suelen no ser obstructivas. El presente artículo versa sobre la identificación y manejo de estas lesiones propensas a la formación de trombos con el potencial de un abordaje invasivo local o regional y/o detección invasiva y estabilización con los tratamientos médicos apropiados.

Palabras clave: placa vulnerable. placa de alto riesgo.

ABSTRACT

Acute coronary syndromes including ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) type 1, non ST-elevation acute myocardial infarction (NSTEMI), and a large percentage of sudden coronary deaths in adults are due to atherothrombosis. Autopsy and imaging data in living patients indicate that in most patients, thrombus forms on a disrupted atherosclerotic plaque termed thin-cap fibroatheroma or TCFA. With their large necrotic core, thin fibrous caps, abundance of inflammatory cells and extensive vasa vasorum TCFAs have also been described as vulnerable or high-risk plaques. While traditionally, cardiologists have focused on treating significant coronary obstruction, over the past two decades, there has been great interest trying to prevent thrombotic causes of myocardial infarction by identifying and stabilizing these vulnerable plaques which, at least on the angiography, are often non-obstructive. This article discusses the identification and management of these thrombus-prone lesions with the potential for local or regional invasive approach and/or non-invasive detection and stabilization with appropriate medical therapies.

Keywords: vulnerable plaque. high-risk plaque.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2022;13(4):166-173. https://doi.org/10.30567/RACI/202204/0166-0173

INTRODUCCIÓN

Hace casi 50 años, en un taller organizado por los *National Institutes of Health*, patólogos, cardiólogos, investigadores y hematólogos coincidieron todos ellos en que la trombosis coronaria era la primera causa del infarto de miocardio (IM) transmural y de la mayoría de casos de muerte cardiaca súbita[1]. A nivel patológico, se ha demostrado que la rotura de una placa aterosclerótica rica en lípidos es la principal causa de la formación de trombos. Placas que se han dado en llamar fibroateromas de casquete fino (FACF)[2,3]. Además, los datos procedentes de análisis patológicos de las autopsias indican que el FACF se caracteriza por tener un gran núcleo necrótico rico en lípidos recubierto de un fino casquete fibroso (< 65 µm) infiltrado de macrófagos y linfocitos y ser el causante de la mayoría de IM mortales descritos arriba. Además, otro mecanismo denominado erosión de la placa sería el responsable de hasta en un tercio de los casos descritos[4,5]. Aún con este consenso de los patólogos, no sería sino hasta 1980 cuando De Wood et al. concluyeron que el trombo provocaba IM transmurales agudos en pacientes vivos[6]. No cabe duda de que la terminología de los IM ha cambiado desde entonces y que ahora el estamento médicos batalla, a diario, con el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) tipo 1 provocados por la aterotrombosis[7]. Pero ¿qué tipo de placa era responsable *in vivo* de los IM? Antes de la llegada de las imágenes intravasculares, todo era pura especulación y nunca había confirmación definitiva. El FACF se sospechaba en base a datos patológicos no probados.

En 1989, Muller et al. presentaron la idea de placa vulnerable (PV) como aquella placa propensa a fracturarse y a hacer una trombosis[8]. Una definición posterior de PV o placa de alto riesgo (PAR), que se consideraron términos equivalentes, indicó que no todos los trombos intracoronarios provocados por la rotura de la placa conducían necesariamente a un evento sintomático sino al avance de la placa[9]. El término PV acuñado por primera vez por Muller et al. explica por qué las placas de algunos pacientes provocan síndromes coronarios agudos. ¿Por qué era el IM más prevalente durante las primeras horas de la mañana o secundario a ciertos tipos de estrés? Además, aquellos pacientes que sufrían infarto de miocardio mortal o no mortal no eran solo aquellos de alto riesgo definidos como tales por la presencia de factores de riesgo convencionales[10]. Otros investigadores revelaron que, en la angiografía, los IM, con frecuencia, evolucionan a partir de placas no obstructivas previas al evento[11,12]. ¿Qué escondía el angiograma?

Tradicionalmente, a los cardiólogos les ha preocupado más la presencia angiográfica de enfermedad obstructiva significativa que la no obstructiva, como en los primeros estudios angiográficos. El pronóstico estaba ligado al número de vasos enfermos con enfermedad luminal angiográfica signifi-

1. Division of Cardiology, Department of Medicine, UCSF Fresno Medical Education Program, Fresno, California, Estados Unidos

✉ Correspondencia: *John A Ambrose, MD. Profesor de Medicina, UCSF jamambrose@yahoo.com. 2335 E Kashian Lane. Fresno, CA 93701 (Estados Unidos)*

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 07/12/2022 | Aceptado: 12/12/2022

cativa[13]. Aun así, en algunos estudios aleatorizados, el manejo de la enfermedad significativa aún con revascularización reducía la angina y mejoraba la calidad de vida, aunque no siempre reducía la ocurrencia de muerte o infarto[14,15]. Este artículo debate la identificación *in vivo* de estas placas ateroscleróticas vulnerables propensas a trombosis, así como los posibles tratamientos y estrategias disponibles o que podrían estar disponibles en un futuro para prevenir la ocurrencia eventos coronarios agudos.

IMÁGENES INTRAVASCULARES

Aunque la coronariografía sigue siendo el método habitual empleado para la detección invasiva de la anatomía coronaria, no detecta la PV por su incapacidad de definir la pared del vaso anatómico siendo solo un "lumenograma" de la coronaria. La identificación *in vivo* del FACF como posible PV ha sido posible, en gran medida, gracias a las imágenes intracoronarias basadas en catéter y a las imágenes coronarias no invasivas por TC de las que hablaremos en la siguiente sección. Todas las técnicas invasivas establecidas han sido validadas, experimentalmente, para definir ciertos aspectos de la anatomía de la placa. En la siguiente sección se acompaña una breve explicación de cada dispositivo.

La angioscopia fue la primera técnica miniaturizada capaz de definir la superficie interna de las coronarias. La luz emitida por un endoscopio con un haz de fibras flexibles pasaba sobre una guía de angiografía (como todos los dispositivos), permitía interrogar la anatomía superficial de las coronarias descargando una solución salina vía catéter y ver la oclusión luminal del balón proximal temporal. Las placas amarillas y, sobre todo, las de una tonalidad amarilla brillante son características del FACF[16].

La ecografía intravascular (IVUS) ofrecía un plano transversal de las coronarias y no requería un campo de visión libre de sangre. Definía la carga de placa, el tamaño del vaso, el remodelado positivo/negativo y la calcificación de la pared vascular[17]. Su resolución de 100 a 150 µm y señal negativa con un núcleo lipídico no permiten identificar los lípidos ni el casquete fino del FACF. Tras modificar la señal de la IVUS se desarrolló la IVUS con histología virtual (HV) que se empleó en el estudio PROSPECT para identificar el FACF[18]. Esta técnica ha sido tildada de imprecisa para la identificación del FACF, propósito para el que ya no se usa[19].

La tomografía de coherencia óptica (OCT) utiliza luz infrarroja para definir la anatomía de la placa con una resolución más alta (de 10 a 15 µm) que la IVUS. Sin embargo, tiene un menor poder de penetración como para poder definir el tamaño del vaso en arterias grandes. Aunque requiere una descarga de contraste para ver las estructuras de la placa, permite identificar con precisión trombos intracoronarios, la rotura de la placa frente a la erosión de la misma, el grosor del casquete fibroso y, presumiblemente, los lípidos de la placa y la inflamación[20].

La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) es la técnica de imágenes más precisa para definir los lípidos de la placa mediante la detección de la señal química del colesterol y sus ésteres[21]. La NIRS no es capaz de generar imágenes en 3D por lo que se ha asociado con la IVUS en un catéter combinado empleado en estudios sobre la historia natural de la enfermedad cardiovascular[22]. Las placas ricas en lípidos se definen por una imagen de carga máxima del núcleo lipídico. Aunque el sistema dual IVUS-NIRS es la única técnica de imágenes intracoronarias aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration* de Estados Unidos en la detección de la PV, con ella no se puede calcular el grosor del casquete. En la actualidad, se encuentra en fase de desarrollo un catéter experimental OCT + NIRS. También existen otros catéteres en diversas fases de desarrollo que incorporan micro-OCT y fluorescencia de infrarrojo cercano [23].

IMÁGENES NO INVASIVAS

La llegada de nuevas y sofisticadas tecnologías no invasivas ha permitido la identificación precoz de la enfermedad coronaria (EC) e isquemia coronaria incluso antes de que ocurra un evento. La angiotomografía computarizada (angio-TC) está a la vanguardia. Esta técnica de imágenes permite realizar valoraciones anatómicas rápidas y precisas de pacientes con sospecha de EC. Además de su capacidad para detectar el grado de estenosis coronaria, diferentes características de alto riesgo de la placa (según la angio-TC) se asocian a resultados adversos con independencia del grado de obstrucción anatómica. Estas características incluyen la placa con baja atenuación (PBA), el remodelado positivo (RP), la señal "en anillo de servilleta", y/o la presencia de calcificaciones en manchas o puntos[24,25]. A continuación, se describen varios estudios que demuestran la existencia de esta correlación.

Motoyoma et al. estudiaron la relación que existe entre las placas de alto riesgo (PAR) y la angio-TC en la incidencia del síndrome coronario agudo (SCA) con y sin estenosis coronaria significativa[26]. Durante un período de 3,9 años de media, se observó una incidencia global del SCA en torno al 2,8%. Los pacientes con características de alto riesgo en la angio-TC eran más propensos a presentar SCA (del 16,3 frente al 1,4%). Además, cuando los pacientes fueron estratificados atendiendo a las características de alto riesgo según la angio-TC y en ausencia de estenosis coronaria significativa (<70%), la incidencia del SCA fue del 14,9 frente al 0,6% en ausencia de características de alto riego o estenosis significativa (cociente de riesgos ajustados [HR]=13,13; IC95%: 3,80-82,66). Los datos observacionales anidados de más de 4.415 pacientes del estudio PROMISE mediante adjudicación de laboratorio principal analizaron, específicamente, las características de la PAR en la angio-TC tal y como hemos descrito arriba[27]. Los pacientes con características de alto riesgo presentaban muchos más eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) al seguimiento (6,4 frente al 2.4%; HR=2,73). Este riesgo se mantuvo incluso después de controlar el grado enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y de la presencia de estenosis coronaria significativa (HR=1,72; IC95%: 1,13-2,62). Las características de alto riesgo observadas en la angio-TC fueron, también, un predictor sólido de peores resultados en mujeres y en sujetos jóvenes. Merece la pena subrayar que los índices globales de episodios fueron bajos en los datos del estudio PROMISE, totalizando un 3% o solo 131 eventos durante la media de duración del estudio de 25 meses. Más recientemente, el estudio SCOT-HEART comparó el uso de angio-TC al tratamiento habitual de la población de riesgo bajo a intermedio con dolor torácico[28]. El análisis *post hoc* de este estudio de 1.769 pacientes seguidos durante una mediana de 4,7 años vino a demostrar que la PBA fue el mejor predictor del IM con un HR de 1,60[29] con independencia de la puntuación de riesgo de ECVA, la puntuación de calcio coronario o el grado

de estenosis coronaria. Los pacientes con una carga de PBA >4% corrían un riesgo 5 veces mayor de IM (HR=4,65; IC95%: 2,06-10,5).

La reserva fraccional de flujo (FFR) viene usándose durante los últimos años como una alternativa hemodinámica a la valoración invasiva tradicional en la sala de hemodinámica. El subanálisis del estudio 3V FFR FRIENDS[30] analizó 772 vasos mediante angio-TC, TC-FFR y FFR invasiva. Un subsiguiente subanálisis comparó las características de la PAR y su relación con los resultados adversos[31]. Estos investigadores descubrieron que cuando la revascularización se aplazaba por presencia de valores >0,80 en la FFR invasiva o 3 o más características de PAR en la angio-TC, había un riesgo 4 veces mayor de resultados adversos compuestos a los 5 años (OR=4; IC95%: 1,464-10,920). Estos resultados se debieron al propio paciente y, principalmente, a revascularizaciones isquémicas más que a IM o a muertes súbitas.

Aunque la PAR detectada en la angio-TC identificó a los pacientes vulnerables (aquellos en riesgo alto de sufrir otro episodio), ¿puede esta última identificar placas de alto riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos? No obstante, contamos con pocos datos que arrojen luz sobre esta cuestión. El estudio caso control anidado ICONIC con una cohorte de más de 25.000 pacientes tratados de angio-TC con un seguimiento de 3,4 años, identificó a 234 pacientes con un subsiguiente SCA[32]. Se llevó a cabo un estudio de estos pacientes mediante puntuación de la propensión en proporción 1:1 a la búsqueda de diferentes factores de riesgo y enfermedad obstructiva según la angio-TC. Más del 65% de los pacientes con SCA no presentaban enfermedad obstructiva a nivel basal y el 52% tenían placas de alto riesgo. No obstante, de las 129 lesiones culpables precursoras de SCA identificadas tras comparar la localización del SCA en la subsiguiente angiografía con el sitio de la lesión según la angio-TC a nivel basal, tres cuartas partes de estas lesiones eran no obstructivas según la angio-TC y solo el 31% mostraban PAR a nivel basal. Se necesitan más datos sobre esta cuestión pues es de importancia capital a la hora de identificar placas vulnerables actuales en aquellos casos en los que no se contemple un abordaje local.

Otro aspecto de la tecnología por tomografía computarizada (TC) que se ha adaptado a la práctica clínica es que permite cuantificar la puntuación global de calcio arterial coronario (CAC), normalmente, en unidades Agaston (UA). La presencia del propio CAC, incluso en pacientes más jóvenes asintomáticos, acarrea un mayor riesgo de SCA y muerte cardíaca súbita[33]. En un estudio observacional prospectivo que incorporó la puntuación CAC a la Escala de Riesgo Framingham Risk (FRS) para calcular el riesgo de los pacientes de ECVA, puntuaciones CAC >300 fueron predictivas de un riesgo mucho mayor de resultados adversos en los pacientes en todos los niveles de riesgo ECVA >10% cuando se empleó el algoritmo de la FRS[34]. Algunos de nuestros datos más extensos sobre el CAC y su implicación en los eventos cardiovasculares en pacientes asintomáticos proceden del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (MESA). Los datos a 10 años de este estudio de cohorte prospectivo y poblacional revelan una subida incremental de los eventos adversos (accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular o IM no mortal) con cantidades más altas de CAC[35]. Al cabo de 10 años, puntuaciones CAC >100 y >300 se asociaron a un riesgo aproximado del 7,5 y 13,1-25,6% para la ocurrencia de estos resultados adversos.

Por otro lado, casi todos los pacientes con puntuaciones CAC=0 tenían un riesgo <5% de desarrollar estos eventos[34] dando, así, lugar a la idea de 'potencia de cero'. Esto también se observó en otro estudio con un seguimiento a 10 años de la cohorte del MESA en el que puntuaciones CAC=0 fueron el 'factor de riesgo negativo' más sólido comparado con otras posibles características favorables para la ECVA[36]. Estas características favorables incluían la ausencia de placa carotídea, poco grosor del complejo íntima-media, un índice tobillo-braquial normal y biomarcadores séricos normales asociados a la ECVA. Por lo tanto, la angio-TC demuestra que una puntuación CAC=0 puede jugar un papel importante en materia de prevención primaria e identificación de aquellos pacientes de riesgo más bajo de sufrir eventos cardiovasculares. No obstante, todavía se ven pacientes con puntuaciones CAC=0 que incurren en eventos cardiovasculares; en ellos, la presencia de factores tradicionales de riesgo tales como perder peso, hacer ejercicio físico y la deshabituación tabáquica deben tratarse de forma agresiva para reducir el riesgo correspondiente[37].

La angio-TC probablemente siga evolucionando y termine jugando un papel importante en la identificación de pacientes de riesgo previo a la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos. Esta técnica de imágenes pone en valor no solo la morfología sino también la composición de la placa y los hallazgos extraluminales que no pueden hacerse empleando la angiografía tradicional sin imágenes intravasculares. En este sentido, los datos de la angio-TC avalan la idea de placa vulnerable que es propensa a la ocurrencia de eventos adversos incluso en una enfermedad no obstructiva. También se han empleado otras técnicas de imágenes para buscar placas coronarias de alto riesgo como, por ejemplo, imágenes por resonancia magnética cardiovascular (RMC) y por tomografía de emisión de positrones (PET). No obstante, los datos son limitados y particularmente la RMC tiene menos sensibilidad que la angio-TC para la detección de placas vulnerables[38].

TRATAMIENTO LOCAL VS. SISTÉMICO PARA EL MANEJO DE PLACAS VULNERABLES

El mejor manejo de la PV o de pacientes vulnerables para evitar futuros eventos coronarios adversos significativos ha despertado un enorme interés en la literatura médica. Como se ha mencionado en la introducción, ¿cuál es la mejor forma de evitar la ocurrencia de eventos trombóticos?, ¿se han de fomentar, solo, cambios en el estilo de vida en prevención primaria o primordial o quizás se deba combinar esta intervención con fármacos como estatinas administradas según las guías médicas o de manera precoz durante la historia natural de la enfermedad coronaria? En determinados pacientes, sobre todo en prevención secundaria, ¿podría emplearse un abordaje híbrido intervención/medicación?

ABORDAJE INTERVENCIONISTA DE LA PLACA VULNERABLE

El abordaje intervencionista se basa en la presunción de que el tratamiento local o regional con las modernas plataformas de *stent* u otras tecnologías para el manejo de la placa vulnerable evita potencialmente la ocurrencia de subsiguientes eventos trombóticos. No obstante, esta hipótesis requiere datos de estudios aleatorizados. En 2008, Ambrose propuso los requisitos indispensables para la realización de este abordaje: 1) definir la PV en base a la historia natural de la en-

TABLA 1. Estudios que emplean, en la actualidad, diferentes técnicas de imágenes intravasculares para la identificación de placas vulnerables y subsiguientes resultados relacionados con pacientes y lesiones.

Estudio	Año	Técnica de imágenes intravasculares	Objetivos primarios	Eventos asociados a la placa	Comentarios
Uchida et al.	1995	Angioscopia	SCA (angina inestable o IAM) en pacientes con angina estable tras 12 meses de seguimiento (n=15 eventos/230 placas).	Mayor número de eventos en placas amarillas brillantes (n=9/11; 68,4%) *vs.* placas amarillas no brillantes (n=2/11; 7,6%), p < 0,05.	- El tratamiento médico no se abordó o no se mencionó
PROSPECT I	2011	IVUS-HV	Incidencia de MACE a los 3 años por lesiones NC en pacientes tratados con ICP por SCA (11,6% eventos en 104 lesiones NC en 74/697 pacientes, aunque 55 lesiones con imágenes mediante IVUS).	Mayor incidencia de MACE en lesiones NC si 1. Carga de placa >70% (n=25; 9,6%) 2. ALM <4 mm^2 (n=30; 5,3%) 3. FACF (n=26; 4,9%). Si se dan todas esas características, la tasa de eventos es del 18,2 *vs.* 1% (en base a un total de 595 FACF con solo 55 lesiones obtenidas mediante imágenes IVUS-HV).	- Pocos eventos (74 pacientes). - La mayoría de los eventos descritos se deben a un empeoramiento del cuadro anginoso (n=69) con muy pocos IAM (n=6).
PROSPECT II	2021	IVUS-NIRS	Incidencia de MACE a 4 años asociado a lesiones NC (n = 66 eventos de 898 pacientes) en pacientes tras revascularización reciente por IAM (≤ 4 semanas).	374 (11%) de 3.500 lesiones no tratadas presentaban una CP>70% y una carga lipídica alta ($_{max}$IMCNL$_{4mm}$>324,7). Si ambas estaban presentes, la tasa de eventos a 4 años era del 7% *vs.* 0,2% si ninguno estaba presente.	- IAM no culpable no definido (IAMCEST *vs.* IAMSEST) incluido el IAM tipo II. - 66 eventos y 38 anginas progresivas, pero solo 12 (32%) con avance de la placa. - El 93,5% de los pacientes estaban a tratamiento con estatinas durante el seguimiento, aunque no se hizo seguimiento de los niveles lipídicos disponibles.
Estudio Lipid Rich	2019	IVUS-NIRS	Incidencia de MACE a los 2 años en lesiones NC de pacientes tratados con angiografía por sospecha de EC (103 eventos de 1.271 pacientes).	664 lesiones con $_{max}$IMCNL$_{4mm}$>400 mm con una tasa de eventos del 3% a los 2 años.	- Pocos eventos a nivel de la placa no culpable. - 10 de 57 (18%) eventos a nivel de la placa fueron IAM no mortales. - Tipo de IAM no aclarado.
CLIMA	2020	OCT	Incidencia del objetivo compuesto al año (muerte cardiovascular o IAM en el segmento diana) con compromiso del segmento proximal de DA. (n = 37/1.003 pacientes).	Mayor incidencia de eventos en presencia de todas las siguientes características (n=7/26; 18,9%): 1. ALM < 3,5 mm^2. 2. GCF < 75 µm. 3. Extensión circunferencial del arco lipídico > 180°. 4. Evidencia de infiltración macrofágica en la OCT.	- Baja tasa de eventos de toda la muestra (3,7% de n=1.003). - Valor predictivo positivo bajo (19%) para las 4 características presentes. - Tipo de IAM no especificado.
Kubo et al.	2021	OCT	Incidencia de SCA a los 6 años en lesiones NC valoradas mediante OCT. (n = 72 SCA de 1,909 placas lipídicas identificadas en las imágenes).	Mayor incidencia de SCA si las lesiones NC presentaban: 1. PRL > arco lipídico 180° (n=60; 11%). 2. FACF, GCF <65 µm (n=31; 19%). 3. Si ambas características presentes (n=27; 33%).	- Buen período de seguimiento en el tiempo. - Limitaciones: estudio aleatorizado y retrospectivo de un único centro. - El 68% de los pacientes estaban a tratamiento con estatinas, niveles LDL medios ~105. - Tratamiento médico durante el seguimiento no especificado. - Muchos IAMCEST incluidos en los resultados (n=25; el 35% de los SCA procedentes de lesiones valoradas mediante OCT).
COMBINE OCT-FFR	2021	OCT (con FFR)	Objetivo compuesto a los 18 meses en pacientes con DB con niveles FFR normales (> 0,80) y (+) FACF; n = 13 eventos en 98 (+) pacientes con FACF: - Muerte CV - IAM en el vaso diana - Revascularización por motivos clínicos - Al que requiere ingreso hospitalario	Mayor incidencia de eventos en pacientes con FACF (definida como GCF <65 µm y arco lipídico >90°) y valores FFR normales: 1. Objetivo compuesto; n=13/98 (13.3%). 2. RLD-MC; n=11/98 (11,2%). 3. IAM espontáneo; n=8/98 (8,2%).	- Menor absorción de estatinas en pacientes con FACF (75,51%) que sin FACF (85,27%); p=0,03. - Tipo de IAM no especificado.

AI: angina inestable; ALM: área luminal mínima; AVB: armazón vascular bioabsorbible; CP: carga de placa; CV: cardiovascular; DA: descendente anterior; EC: enfermedad coronaria; FACF: fibroateroma de casquete fino; FFR: reserva fraccional del fujo; FLD: fracaso de la lesión diana; GCF: grosor del casquete fibroso; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IVUS-HV: IVUS con histología virtual; IVUS: ecografía intravascular; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; maxIMCNL4mm: índice máximo de carga del núcleo lipídico; NC: no culpable; OCT: tomografía de coherencia óptica; PRL: placa rica en lípidos; PV: placa vulnerable; RLD-MC: revascularización de la lesión diana por motivos clínicos; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: stent farmacoactivo; TMO: tratamiento médico óptimo; TMDG: tratamiento médico dirigido por las guías.

fermedad cardiovascular; 2) demostrar que un abordaje intervencionista reduce la ocurrencia de subsiguientes eventos mucho más de lo que lo hace el mejor tratamiento médico y 3) definir el número necesario de pacientes a tratar para saber cuándo es este abordaje razonable y rentable[39].

Antes de considerar la posibilidad de emplear un abordaje intervencionista para tratar la PV, diferentes estudios publicados sobre la historia natural de la enfermedad cardiovascular durante los últimos años intentaron ya la interrogación invasiva no culpable de una o más coronarias duran-

te intervención coronaria percutánea de una lesión culpable [16,18,22,40-42]. En cada caso, la interrogación se realizó empleando técnicas de imágenes intravasculares distintas y con seguimiento de los pacientes (tabla 1 para eventos asociados a la placa). La interrogación se llevó a cabo con diferentes técnicas de imágenes intravasculares y distinto seguimiento de los pacientes (**Tabla 1** para eventos asociados a la placa). Se registraron eventos asociados a la placa y a los pacientes. Los eventos asociados a la placa (eventos adversos en el sitio de la lesión) obligaron a repetir el análisis angiográfico. Los objetivos no fueron, exclusivamente, eventos trombóticos y fueron diferentes entre los distintos estudios que, también, incluyeron la angina progresiva o inestable. El tipo de IM no se clasificó siempre (IAMCEST o IAMSEST, o qué tipo de IAMSEST, de 1 a 5). El tratamiento médico varió en los distintos estudios observándose más eventos en estudios con menos atenuación a niveles lipídicos óptimos durante el seguimiento que también varió si comparamos el año de seguimiento tanto del estudio CLIMA como del realizado por Uchida et al. con los 6 años de seguimiento del estudio de Kubo et al. **(Tabla 1).**

De estos estudios se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. En pacientes sin tratamiento óptimo posoperatorio según los estándares actuales, la PV provocará, con frecuencia, infarto de miocardio en el sitio de la lesión durante el seguimiento. Esto se observó en los estudios de Uchida et al. y Kubo et al.
2. En otros estudios se documentaron eventos trombóticos (IM o muerte cardiovascular) en los sitios de PV solo en un pequeño porcentaje del número total de placas vulnerables (< 5%) si bien este porcentaje es algo mayor cuando la carga de placa o el arco lipídico son grandes o el área luminal mínima pequeña. En el estudio CLIMA, el índice de eventos trombóticos en el sitio de la lesión al año de seguimiento fue del 19,4% (7 de 36) en presencia de los 4 criterios de alto riesgo en la OCT, si bien los criterios específicos requeridos solo se observaron en el 3,7% de toda la población.
3. Por lo general, la presencia de una PV en cualquier sitio, similar a lo descrito por la angio-TC, aumentó el número de eventos asociados al paciente durante el seguimiento.

En la actualidad, se están realizando nuevos estudios intervencionistas[44-46] tales como el PREVENT, el COMBINE-INTERVENE e INTERCLIMA, que están valorando si el implante de *stent* y el mejor tratamiento médico frente a solo el mejor tratamiento médico consiguen reducir la ocurrencia de subsiguientes eventos **(Tabla 2).** Incluso los balones liberadores de fármacos se están proponiendo como opción sin *stent* para el manejo de lesiones vulnerables[47]. De hecho, un estudio piloto ya ha aleatorizado a un pequeño número de pacientes para recibir una estrategia de tratamiento intervencionista o conservador. En un subestudio del PROSPECT 2 denominado PROSPECT ABSORB, 182 pacientes con PV y una alta carga de placa (≥65%) no obstructiva en la angiografía fueron aleatorizados a recibir un armazón vascular bioabsorbible y terapia médica dirigida por las guías frente a solo tratamiento médico. Este subestudio también incluyó un seguimiento de 2 años mediante imágenes[48]. El armazón se asoció al grosor neointimal y redujo el contenido de placa lipídica en las imágenes de seguimiento. Se observó, también, un descenso no significativo a nivel estadístico >50 % de los eventos adversos tras 4 años de seguimiento con el armazón (4,3 *vs.* 10,7%) frente a, solo, el tratamiento médico.

Ojalá todos los estudios que se realicen en el futuro o versen sobre la historia natural de la enfermedad cardiovascular sean lo bastante extensos e incluyan seguimiento a largo plazo (de varios años) de los eventos y tengan objetivos similares. Creemos que los objetivos deberían de ser, ante todo, IAMCEST, IAMSEST tipo 1 o muerte cardiovascular (todos los supuestos eventos trombóticos) para convencer a la comunidad cardiológica internacional de que el abordaje intervencionista está plenamente justificado en el manejo de lesiones no culpables, PV no obstructivas para cuyo diagnóstico se precisan imágenes invasivas. Es discutible si el IAMSEST tipo 2 sin evidencia documentada de avance de la lesión debería ser un objetivo apropiado en un estudio de la PV, pues se han descrito infartos tipo 2 en ausencia de enfermedad coronaria significativa[49].

Por último, ¿puede una estrategia intervencionista local o regional convertirse en el abordaje de primera línea para evitar la ocurrencia de subsiguientes eventos graves? La respuesta, probablemente, sea *no*. Aunque los abordajes intervencionistas que se emplean en la actualidad minimizan la ocurrencia de eventos en el grupo intervencionista, hay muchas razones para creer que habría que restringir su uso como, por ejemplo:

1. La presentación inicial de la EC suele ser un IAMCEST o muerte súbita [50]. En la actualidad, no hay ninguna evidencia que avale el uso de un abordaje intervencionista en prevención primaria.
2. Si se tiene en cuenta la cantidad total de FACF en base a los estudios publicados sobre la historia natural de la enfermedad cardiovascular con el mejor tratamiento médico durante el seguimiento, el número necesario de pacientes a tratar probablemente sea demasiado alto (solo un pequeño porcentaje de estos desarrollarán eventos trombóticos sintomáticos) como para intervenir todas las placas de manera rutinaria [39].
3. Las erosiones de la placa son responsables de, como mínimo, de la tercera parte de los IAMCEST e IAMSEST tipo 1 que sufren los pacientes y la placa subyacente no es un FACF [50]. En este sentido, encontrar una subsiguiente erosión de la placa es todo un desafío y, en la actualidad, inviable.
4. Convencer a los hemodinamistas de que realicen, de forma rutinaria, e interpreten imágenes de vasos no culpables para identificar FACF durante la intervención coronaria percutánea de una lesión culpable índice es, en nuestra opinión, todo un desafío que depende de cuestiones tales como reembolsos, miedo a complicaciones, duración de la intervención índice, etc.
5. El desarrollo y empleo de mejores técnicas no invasivas y estrategias médicas para la detección/tratamiento de placas vulnerables limitan el uso del abordaje intervencionista.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PLACAS VULNERABLES

¿Puede el uso de tratamiento sistémico estabilizar una PV o evitar su formación? Se han publicado varios estudios que demuestran que reducir los niveles lipídicos con dosis altas de estatinas y/o inhibición de la proteína PCSK-9 aumenta el grosor del casquete fibroso y, posiblemente, reduce el contenido lipídico de placas consideradas vulnerables[51]. No obstan-

TABLA 2. Estudios controlados, aleatorizados intervencionistas para valoración de la placa vulnerable/lesiones. El tamaño de la muestra es una proyección o una estimación dirigida (Est.).

Estudio:	Años	Tamaño de la muestra	Imágenes intravasculares	Criterios de placa vulnerable	Intervención realizada	Objetivos del estudio	Otros comentarios
PROSPECT-ABSORB	2014-2019	182	IVUS	Lesiones con estenosis <70% no indicada para revascularización (mediante FFR o iFR) pero con una carga de placa ≥65% según IVUS	ICP con AVB (Abbott Absorb) y TMDG (n = 93) vs. solo TMDG (n = 89)	- Mayor ALM con AVB (6,9 mm^2 *vs.* 3 mm^2) a los 25 meses - FLD con AVB del 4,3% (n=4) *vs.* 4,5% (n=4) a los 24 meses - Índice de MACE del 4,3% (n=4) con AVB *vs.* 10,7% (n=9); OR=0,38 (p=0,12) a los 4,1 años	- Estudio sin potencia para resultados clínicos (solo para la ALM) - Se emplearon AVB Absorb de 1ª generación; se desconoce el impacto de otros diseños.
PREVENT	2015-en curso	1.608	*IVUS, IVUS-HV, NIRS u OCT	Estenosis >50% con FFR> 0,80 y 2 de las siguientes características: 1. ALM <4 mm^2 2. Carga de placa >70% 3. PRL_{max}, $IMCNL_{4mm}$ >315 4. FACF (mediante OCT < 65 µm, IVUS-HV ≥10% núcleo necrótico)	ICP con AVB (Abbott Absorb) o *stent* liberador de everolimus frente a solo TMO	Fracaso del vaso diana a los 2 años Definido como un compuesto de muerte CV, IAM del vaso diana, revascularización motivada por la isquemia, hospitalización no programada por angina	- Recopilación final de datos estimada para el otoño de 2023
INTERCLIMA	2021-en curso	Est. 1.420	OCT (frente a iFR/FFR)	Estenosis intermedia (40 a 70%) y OCT con GCF < 75 µm, más, como mínimo, 2 de las siguientes características: 1. ALM <3,5 mm^2 2. Arco lipídico > extensión 180° 3. Presencia de macrófagos En presencia de trombo intracoronario, con independencia de los criterios indicados arriba, la ICP con SFA se dejará a criterio del operador	Aleatorización en proporción 1:1 de lesiones NC con ICP empleando SFA según criterios OCT, frente a ICP si se cumplen los criterios de valoración fisiológica (iFR<0,89 o FFR≤0,80)	Objetivo compuesto de muerte CV o IAM no mortal espontáneo del vaso diana al cabo de 2 y 5 años	- Fecha estimada para la finalización: 2025
COMBINE-INTERVENE	2022-en curso	Est. 1.222	Combo OCT y FFR (frente a FFR con OCT simulada)	FFR ≤ 0,75 y 1 de los siguientes criterios OCT: 1. FACF (grosor ≤75 µm) 2. Rotura de la placa 3. Erosión de la placa con área estenótica >70% o ALM <2,5 mm^2	ICP con SFA para lesiones que cumplan los criterios OCT de PV y FFR≤0,75 *vs.* ICP tratada solo con FFR (0,80) y OCT simulada	Objetivo compuesto de muerte CV, cualquier IAM o revascularización por motivos clínicos al cabo de 24 meses	- Fecha estimada para la finalización: 2026

*AI: angina inestable; ALM: área luminal mínima; AVB: armazón vascular bioabsorbible; CP: carga de placa; CV: cardiovascular; DA: descendente anterior; EC: enfermedad coronaria; EST: estimación dirigida; FACF: fibroateroma de casquete fino; FFR: reserva fraccional del fujo; FLD: fracaso de la lesión diana; GCF: grosor del casquete fibroso; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IVUS-HV: IVUS con histología virtual; IVUS: ecografía intravascular; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; maxIMCNL4mm: índice máximo de carga del núcleo lipídico; NC: no culpable; OCT: tomografía de coherencia óptica; PRL: placa rica en lípidos; PV: placa vulnerable; RLD-MC: revascularización de la lesión diana por motivos clínicos; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: stent farmacoactivo; TMO: tratamiento médico óptimo; TMDG: tratamiento médico dirigido por las guías. *PREVENT: Grupos del subanálisis a realizar en cada técnica de imágenes intravasculares de la lista.*

te, ¿acaso estamos tratando tan tarde a los pacientes durante la historia natural de la enfermedad coronaria como para que esto tenga repercusiones[52]? Incluso estudios sobre la proteína PCSK-9 indicaron descensos no superiores al 15% en los eventos detectados durante el seguimiento[53]. La respuesta podría estar en el momento en que realizamos nuestras intervenciones. Tanto los estudios como las guías de práctica clínica animan a llevar un estilo de vida óptimo, aunque solo recomiendan rebajar los niveles lipídicos con ≥40 años salvo que los niveles basales de LDL sean ≥190 mg/dl[54]. No obstante, la aterosclerosis asintomática precede, en décadas, a las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad. Quizá las imágenes no invasivas con puntuaciones del calcio arterial coronario o alguna otra técnica no invasiva puedan emplearse como una mera herramienta de cribado para identificar la enfermedad subclínica en pacientes < 40 años considerados de alto riesgo. En una extensa cohorte de pacientes jóvenes del Consorcio CAC se ha sugerido un rango de edad entre los 30 y 50 años a tratamiento con TC sin contraste con o sin factores de riesgo como el rango de edad ideal para detectar puntuaciones CAC>0. En varones con factores de riesgo, este rango de ideal se situaba en torno a los 37 años y en mujeres diabéticas en torno a los 50 años[55]. La reducción de los niveles lipídicos podría tenerse en cuenta con puntuaciones >0. Por supuesto, esto es solo generador de hipótesis y una puntuación de 0 podría, no obstante, subestimar la carga de enfermedad coronaria. Esta propuesta requeriría de un extenso estudio aleatorizando con seguimiento a largo plazo para poder valorar el posible descenso de eventos adversos.

CONCLUSIONES

Los últimos datos avalan la idea de que las PV son una de las principales causas de eventos trombóticos sintomáticos subsiguientes. Aunque los estudios que se están realizando en la actualidad exploran un abordaje localizado o regional, probablemente el abordaje no invasivo sea más eficaz en la mayoría de los pacientes. Aunque este abordaje no invasivo todavía ha de ser definido con precisión debería incluir un diagnóstico precoz (quizá mediante imágenes),

un tratamiento médico adecuado y cambios en el estilo de vida. No obstante, todavía es posible que una estrategia localizada juegue un papel limitado a la espera de los resultados de estos estudios. Ante el interés que ha despertado este asunto, los próximos años serán interesantes pues arrojarán más luz y soluciones basadas en evidencias.

BIBLIOGRAFÍA

6. *Chandler A, Chapman I, Erhardt L, et al. Coronary thrombosis in myocardial infarction. Report of a workshop on the role of coronary thrombosis in the pathogenesis of acute myocardial infarction. The American Journal of Cardiology 1974;37(7):823-833.*
7. *Chapman I. Morphogenesis of Occluding Coronary Artery Thrombosis. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 1965;80:256-61.*
8. *Constantinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis. Journal of Atherosclerosis Research 1966;6(1):1–17.*
9. *Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. The American Journal of Cardiology 2006;47(8 supplement).*
10. *Finn AV, Nakano M, Narula K, et al. Concept of Vulnerable/Unstable Plaque. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2010;30:1282-1292.*
11. *DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. New England Journal of Medicine 1980;303:897-902.*
12. *Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation 2007;116(22):2643-2653.*
13. *Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation 1989;79:733-743.*
14. *Schaar JA, Muller JE, Falk E, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. European Heart Journal 2004;25(12):1077-1082.*
15. *Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. British Medical Journal 1981;282:1847-1851.*
16. *Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology 1988;12(1):56-62.*
17. *Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? Circulation 1988;78:1157-1166.*
18. *Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). Journal of the American College of Cardiology 1993;22(4):1141-1154.*
19. *The BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. New England Journal of Medicine 2009;360(24):2503-2515.*
20. *Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy of Stable Coronary Artery Disease. New England Journal of Medicine 2020;382:1395-1407.*
21. *Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, et al. Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous angioscopy in patients with stable angina. American Heart Journal 1995;130(2):195-203.*
22. *McDaniel MC, Eshtehardi P, Sawaya FJ, et al. Contemporary Clinical Applications of Coronary Intravascular Ultrasound. Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions 2011;4(11):1155-1167.*
23. *Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. New England Journal of Medicine 2011;364:226-235.*
24. *Ueki Y, Yamaji K, Losdat S, et al. Discordance in the diagnostic assessment of vulnerable plaques between radiofrequency intravascular ultrasound versus optical coherence tomography among patients with acute myocardial infarction: insights from the IBIS-4 study. The International Journal of Cardiovascular Imaging 2021;37:2839-2847.*
25. *Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(12):1058-1072.*
26. *Gardner CM, Tan H, Hull EL, et al. Detection of Lipid Core Coronary Plaques in Autopsy Specimens With a Novel Catheter-Based Near-Infrared Spectroscopy System. Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging 2008;1(5):638-648.*
27. *Waksman R, Di Mario C, Torguson R, et al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study. Lancet 2019;394:1629-1637.*
28. *Gaba P, Gersh BJ, Muller J, et al. Evolving concepts of the vulnerable atherosclerotic plaque and the vulnerable patient: implications for patient care and future research. Nature Reviews Cardiology. 2022. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00769-8*
29. *Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. Journal of the American College of Cardiology 2014;64(7):684-692.*
30. *Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. Journal of the American College of Cardiology 2007;50(4):319-26.*
31. *Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. Journal of the American College of Cardiology 2015;66(4):337-46.*
32. *Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, et al. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. TheJournal of the American Medical Association Cardiology 2018;3(2):144-152.*
33. *The SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine 2018;379:924-933*
34. *Williams MC, Kwiecinski JK, Doris M, et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). Circulation 2020;141:1452-1462.*
35. *Lee JM, Koo BK, Shin ES, et al. Clinical implications of three-vessel fractional flow reserve measurement in patients with coronary artery disease. European Heart Journal 2018;39(11):945-951.*
36. *Lee JM, Choi KH, Koo BK, et al. Prognostic Implications of Plaque Characteristics and Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology 2019;73(19):2413-2424.*
37. *Chang HJ, Lin FY, Lee SE, et al. Coronary Atherosclerotic Precursors of Acute Coronary Syndromes. Journal of the American College of Cardiology 2018;71(22):2511-2522.*
38. *Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. Journal of the American College of Cardiology 2005;46(5):807-814.*
39. *Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. The Journal of American Medical Association 2004;291(2):210-215.*
40. *Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). European Heart Journal 2018;39:2401-2408.*
41. *Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation 2016;133(9):849-58.*
42. *Hussain A, Ballantyne CM, Nambi V. Zero Coronary Artery Calcium Score: Desirable, but Enough? Circulation 2020;142:917-919.*
43. *Nikolaou K, Alkadhi H, Bamberg F, et al. MRI and CT in the diagnosis of coronary artery disease: indications and applications. Insights into Imaging 2011;2(1):9-24.*
44. *Ambrose JA. In search of the "vulnerable plaque": can it be localized and will focal regional therapy ever be an option for cardiac prevention? Journal of the American College of Cardiology 2008;51(16):1539-42.*

45. *Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. Lancet 202113;397(10278):985-995.*
46. *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. European Heart Journal 2020;41(3):383-391.*
47. *Kubo T, Ino Y, Mintz GS, et al. Optical coherence tomography detection of vulnerable plaques at high risk of developing acute coronary syndrome. European Heart Journal: Cardiovascular Imaging 2021;22:1376-1384.*
48. *Kedhi E, Berta B, Roleder T, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. European Heart Journal 2021;42(45):4671-4679.*
49. *Park SJ. The Preventive Coronary Intervention on Stenosis With Functionally Insignificant Vulnerable Plaque (PREVENT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02316886.*
50. *Prati F. Interventional Strategy for Non-culprit Lesions With Major Vulnerability Criteria at OCT in Patients with ACS (INTERCLIMA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05027984.*
51. *Kedhi E. COMBINE-INTERVENE: COMBINEd Ischemia and Vulnerable Plaque Percutaneous INTERVENtion to Reduce Cardiovascular Events. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05333068.*
52. *Henriques JPS. Intravascular Identification and Drug-Eluting Balloon Treatment of Vulnerable Lipi-Rich Plaques (DEBuT-LRP). ClincalTrials.gov Identifier: NCT04765956*
53. *Stone GW, Maehara A, Ali ZA, et al; PROSPECT ABSORB Investigators. Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. Journal of the American College of Cardiology 2020;76(20):2289-2301.*
54. *Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. Journal of the American College of Cardiology 2019;73(14):1846-1860.*
55. *Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. Cardiovascular Pathology 2001;10(5):211-218.*
56. *Zheng G, Chen J, Lin C, et al. Effect of Statin Therapy on Fibrous Cap Thickness in Coronary Plaques Using Optical Coherence Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Interventional Cardiology 2015;28(6):514-522*
57. *Ambrose JA, Najafi A. Strategies for the Prevention of Coronary Artery Disease Complications: Can We Do Better? The American Journal of Medicine 2018;131(9):1003-1009.*
58. *Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine 2017;376(18):1713-1722.*
59. *Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2019;73(24):3168-3209.*
60. *Dzaye O, Razavi AC, Dardari ZA, et al. Modeling the Recommended Age for Initiating Coronary Artery Calcium Testing Among At-Risk Young Adults. Journal of the American College of Cardiology 2021;78(16):1573-1583.*