

Tratamiento conservador y tratamientos alternativos en la patología aterosclerótica oclusiva del sector femoropoplíteo distal

Aterosclerosis, factores de riesgo vascular y prevención de la cardiopatía isquémica

E. Ros-Díe, F. Fernández-Quesada,
J.M. Sánchez-Rodríguez, R. Ros-Vidal

ATHEROSCLEROSIS, VASCULAR RISK FACTORS,
AND PREVENTION OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Summary. *The number one cause of death in the world (especially the developed world) is atherosclerosis in its different forms (ischemic heart disease, stroke and syndromes involving chronic ischemia of peripheral vessels). Its treatment must be based on a better understanding of its aetiology, pathogenic mechanisms and progression, together with up-to-date knowledge of vascular risk factors and the possibility of their being modified, if we are to prevent them from appearing (primary prevention) or progressing (secondary prevention). [ANGIOLOGÍA 2003; 55: S47-78].*

Key words. Apoptosis. Atherosclerosis. Chronic ischemia. Endothelium. Ischemic heart disease. oxLDL. Primary and secondary prevention. Statins. Stroke.

Objetivo

El poder sumar a las opciones técnicas, cada vez más avanzadas, los nuevos conocimientos en biología molecular, inmunología y genómica, modifica nuestra forma de entender la aterosclerosis y, por ende, nuestra actitud frente a ella. Ya no es suficiente con la aplicación de técnicas terapéuticas, por muy sofisticadas que sean; no queda más remedio que introducir en nuestro campo de conocimientos nuevas nociones sobre arteriosclerosis, sus factores de riesgo (FR) y su evolución natural, y sobre la forma de modificarla y evitar, una vez que ya ha aparecido, su

progresión o el inicio de complicaciones. El endotelio, que desempeña un papel protagonista en el desarrollo de esta enfermedad, puede considerarse el órgano más grande de nuestro cuerpo. Es el encargado de los procesos de nutrición, depuración y homeostasis del resto de nuestra economía y tiene, además, múltiples funciones paracrinas, endocrinas y autocrinas. Regula el tono vasomotor, modula y controla un sistema activo con cascadas antagonistas trombóticas y fibrinolíticas y organiza la proliferación celular vascular; desempeña, por tanto, un importante papel en el inicio y desarrollo de esta enfermedad.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.

Correspondencia:
Dr. Fidel Fernández Quesada. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Ctra. Jaén, s/n. E-18013 Granada. E-mail: ffernandez@seacv.org

©2003, ANGIOLOGÍA

Aterosclerosis

La aterosclerosis es la principal causa de morbimortalidad en la sociedad actual, y origina afecciones tales como el infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular (ACV), la enfermedad aneurismática y el síndrome de isquemia crónica de las extremidades. Se considera que causa el 50% de la mortalidad global en EE.UU. y Europa occidental, en contraste con el cáncer, que sólo se responsabiliza del 23% de los fallecimientos [1]. Los datos de nuestro país hay que extrapolarlos (Figs. 1 y 2) [2].

En España, el ictus supone entre 150 y 323 casos por 100.000 habitantes. El 80% de los supervivientes lo son de un ictus isquémico –ya que es mucho más frecuente, más del 80% del total y, además, tiene mejor pronóstico–, por lo que la tasa total de prevalencia de ictus está entre los 400 y 700 por 100.000 habitantes [3-5]. En cuanto a la cardiopatía isquémica, aparecen unos 70.000 infartos al año en España. El 10% cursan de forma silente –y, por tanto, sin diagnóstico– y un 30% producen fallecimiento precoz –8% muerte súbita o fallecimiento en fase prehospitalaria–; el resto, casi el 60% de los infartos agudos, ingresan en el hospital, lo que en nuestro país se traduce en casi 40.000 ingresos hospitalarios al año, con una supervivencia media algo mayor al 85%; la tasa de mortalidad promedio durante el primer año tras el alta hospitalaria es del 6 al 10%, y del 3% anual en los años sucesivos [6,7]. En el caso de la arteriopatía periférica, carecemos de datos epidemiológicos, aunque la incidencia, según los autores, oscila entre 9 y 35 casos nuevos por 100.000 ha-

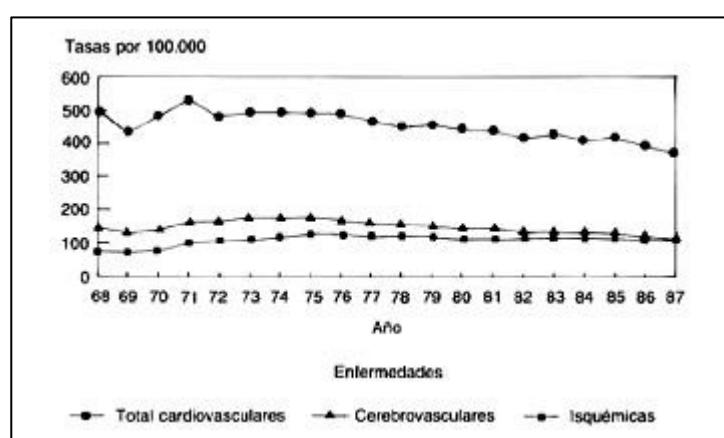


Figura 1. Tasas de mortalidad cardiovascular ajustadas por edad en varones (1968-1987).

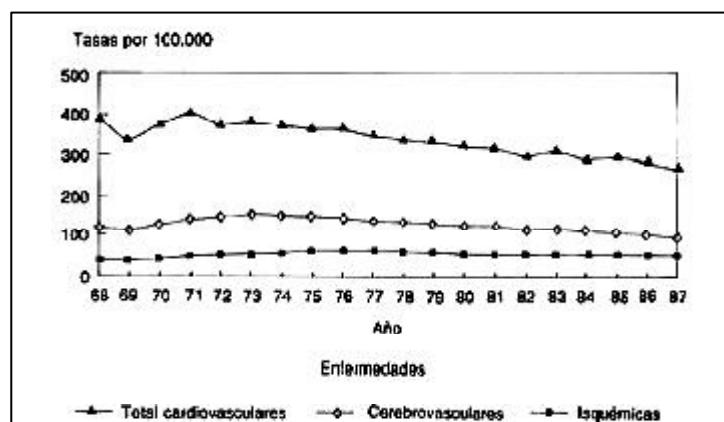


Figura 2. Tasas de mortalidad cardiovascular ajustadas por edad en mujeres (1968-1987).

bitantes/año, con una prevalencia estimada de 700 a 1.000 casos por millón de habitantes; se calcula, asimismo, que el 45% del total de isquemias críticas aparecen como consecuencia de un proceso arterial agudo, y que su incidencia es de 500 a 1.000 nuevos casos por millón de habitantes/año. La mortalidad anual es elevada, con unas tasas del 15 al 25%, y la incidencia global varía según la edad, del 2% en menores de 40 años, a un 6% de incremento por lustro, a partir de los 65 años. La

mortalidad a los 5 años del diagnóstico sube, en algunas series, al 75% [3,8].

En conjunto, podemos admitir que en nuestro país la mortalidad de todas las enfermedades relacionadas con la arteriosclerosis causa unos 135.000 fallecimientos al año (según datos de 1989, 134.109; 60.613 hombres y 73.496 mujeres). Esto supone el 41% del total de muertes, con una tasa bruta de 321 fallecidos por 100.000 hombres y 372 por 100.000 mujeres; si estandarizamos por edad y sexo, obtenemos un conjunto de 370 (intermedia en los países de nuestro entorno, que comprenden los 259 de Francia y los 522 de Portugal) [2,6].

La etiopatogenia de la enfermedad aterosclerótica se revisa constantemente, pero suele gravitar desde la década de los 70 en la hipótesis de la respuesta a la agresión –postulada por Ross, pero basada en ideas que Virchow formuló a mediados del siglo XIX– [9-12]. Según esta teoría, las distintas noxas actúan de forma repetitiva, a modo de estímulos mecánicos, químicos, tóxicos, víricos o inmunológicos, irritan el endotelio y dan lugar a distintas lesiones, con el concurso de otras células y productos orgánicos. La lesión primaria del endotelio –estría grasa, constituida por macrófagos derivados de monocitos y linfocitos T₈– conduciría al depósito de sustancias derivadas del colesterol y a modificaciones celulares (células musculares lisas e inmunes), que producirían depósitos de colágeno, matriz proteica y elastina. Los mecanismos de remodelación, en presencia de LDL oxidada (LDL_{ox}), aumentarían los depósitos y estimularían la actividad celular, lo que, de forma crónica y continuada, perpetua-

ría y agravaría la situación. En la actualidad, se piensa que existe un importante sustrato de enfermedad inflamatoria (Fuster, Muntaner, Badimón), con un cuerpo teórico integrado de mediadores químicos y celulares, los cuales, como vía final, conducen al suicidio programado (apoptosis) de los macrófagos tras la imposibilidad por parte del sistema de reparar las lesiones [13]. Los FR cardiovascular clásicos tienen todavía un papel indiscutible en el cálculo de las puntuaciones de riesgo global y, por tanto, un gran peso en la prevención primaria y secundaria; pero no debemos olvidar que en casi la mitad de los casos, y sobre todo en los que aparecen en pacientes jóvenes y con curso acelerado, no son capaces de explicar ni la aparición ni la progresión de la enfermedad en más de la mitad de los sujetos [14,15].

Conceptualmente, la definimos como la aparición de modificaciones en la pared de la arteria, localizadas sobre todo en sus dos capas más internas, con acumulación local de lípidos, células y constituyentes del plasma que produce aparición de tejido fibroso, lo que a su vez conlleva la modificación de las propiedades elásticas de los vasos afectados, con rigidez y disminución de su luz [16].

Los aspectos más novedosos o con mayor carga etiopatogénica a la luz de los nuevos hallazgos sobre la arteriosclerosis son el papel de las LDL_{ox} en la aparición y desarrollo de la enfermedad, la disfunción vasomotora de la pared arterial y el papel de la inflamación, no sólo como marcador y predictor de riesgo, sino como mecanismo etiopatogénico y lesional.

LDL oxidadas en el desarrollo de la arteriosclerosis

Existe una relación causal entre los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la aparición de la enfermedad vascular, caracterizada por el aumento de células espumosas en la pared arterial enferma y en las placas de colesterol; pero desconocemos el mecanismo íntimo de lesión, aunque tras los trabajos de Steinberg [11,12,17] se han aclarado algunos estadios. La estructura de la molécula de LDL se puede modificar por oxidación. Las células que son capaces de producirlas se han relacionado frecuentemente con la etiopatogenia de la enfermedad: células endoteliales, musculares lisas y macrófagos, que alteran la composición de la molécula (en la apoB-100, en el anillo de lisina y cambian la fosfatidil-colina por lisofosfatidil-colina) [18]. Al parecer, la oxidación se realiza de forma preferente en las áreas de pared arterial con enfermedad previa, lo que se relaciona con un incremento de los depósitos de iones de cobre y hierro, lo que podría catalizar de alguna forma la reacción [19]. Como causantes de la oxidación se reconoce a los radicales libres y, aunque no sabemos cuál es la vía específica, se postula la acción de cationes metálicos o del peroxinitrito, tras ser las LDL modificadas por la fosfolípasa de los macrófagos [20,21]. Una vez oxidada, la captan los macrófagos, tras la unión a su receptor *scavenger*, con lo que éstos cargan su citoplasma de colesterol que no puede lisarse y se convierten en células espumosas. Como son incapaces de degradar en sus lisosomas el material, realizan un suicidio programado (apoptosis), que producirá, a su vez, una reacción

inflamatoria local. Se producirán uniones entre la LDLox y sus anticuerpos específicos, lo que servirá como estímulo para la producción de citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión (ICAM y VCAM) [22,23]. Esto conducirá a una disminución en la síntesis de NO endotelial –que produce vasoconstricción y estados de hiperagregabilidad plaquetaria– y, posiblemente, favorecerá la aparición de fenómenos trombóticos como complicación de la aterogénesis.

Disfunción vasomotora endotelial

Se relaciona con la elevación de la concentración plasmática de LDLox, y cada vez se propugna con más fuerza que la alteración en la regulación del tono vasomotor precede a las lesiones orgánicas de la pared; no sólo es un marcador importante del desarrollo de la enfermedad, sino que puede tratarse de un mecanismo patogénico fundamental. A su favor están no solo las observaciones de la respuesta anormal (vasoconstricción) al estímulo vasodilatador de la acetilcolina en los arterioscleróticos, sino que, además, esa respuesta anormal es directamente proporcional a la concentración plasmática de NO; regresa, en parte, cuando ésta se disminuyen *in vivo* tras el uso de estatinas o de antioxidantes, a pesar de no disminuir el grosor de la placa arteriosclerótica [24,25]. Esto indicaría que las LDLox no sólo son culpables de la lesión orgánica original fundamental en la placa y de su crecimiento, sino que serían también culpables de las alteraciones funcionales que dan lugar a la pérdida de la autorregulación del tono vasomotor. Cuando se exponen los cultivos de arterias a concentraciones muy altas de LDLox se obtie-

nen respuestas anormales a la acción de la acetilcolina, la serotonina y la trombina. En cambio, dicha respuesta alterada no existía en presencia de concentraciones altísimas de LDL nativa [26,27]. La concentración s elevada de LDLox induce la expresión y liberación del ARNm de la endotelina-1, uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos [28]. Se ha descrito, asimismo, su capacidad de producir vasoconstricción por acción directa sobre la célula muscular lisa en la arteria femoral de conejo denudada de endotelio [29].

Papel de la inflamación

Hay un gran número de datos que reconocen el papel fundamental de la respuesta inmune e inflamatoria en la patogénesis y la evolución de la aterosclerosis; para Muntaner, la patología arteriosclerótica sería, de hecho, una enfermedad inflamatoria; este autor no considera, por tanto, la inflamación como un epifenómeno acompañante [13,30,31]. Este enfoque permite justificar los casos graves y precoces, con mala evolución de forma habitual, y en los que la determinación y corrección de los FR clásicos aportan pocos resultados [14,32]. Asimismo, explica el papel predictor de los nuevos FR, que en general son marcadores de inflamación (proteína C reactiva –PCR–, fibrinógeno, citocinas, interferón, factor de necrosis tumoral α , interleucinas –IL-1, IL-8 y, sobre todo, IL-6–, moléculas de adhesión –VCAM-1–, metaloproteasas, amiloide sérico A, factor VIII, PAI-1, ferritina y bilirrubina, o incluso la reactividad de las plaquetas al fibrinógeno mediada por los receptores glicoproteicos –IIb-IIIa–). En múltiples estudios [33-36] se les otorga

un papel fundamental, incluso como predictores de la evolución tras episodios agudos, y con valor pronóstico real.

La arteriosclerosis como enfermedad infecciosa

Es difícil discriminar el origen inflamatorio de la enfermedad del infeccioso, ya que la implicación del sistema inmune supone una vía común en la mayoría de los casos. La participación de la inmunidad celular y humoral se conoce desde las primeras investigaciones que se efectuaron en la aterosclerosis y se considera causal y mediada en gran parte por los linfocitos T, que reconocen a un antígeno como extraño y se unen a él tras activarse. El linfocito T, una vez activado, puede matar a la célula diana, activar a los macrófagos –que intentarían fagocitar, romper y exponer en su membrana más antígeno– y estimular la producción de anticuerpos. La célula presentadora mostrará en su membrana el antígeno y formará un complejo con el HLA, que sería de nuevo reconocido, en conjunto, por un receptor de célula T, con el concurso de CD8 y CD4. En algún momento, podría producirse un error en el reconocimiento y marcar como antígeno porciones de la célula endotelial –la estría grasa, p. ej., se produce por el acúmulo subendotelial de macrófagos y linfocitos T– [31]. Podemos destacar algunos datos que parecen mostrar la participación de agentes infecciosos en la patología vascular:

- Se ha demostrado la presencia de antígenos del virus del herpes simple (VHS) y del citomegalovirus (CMV) en las placas de ateroma, así como elevación de anticuerpos frente al

CMV en los pacientes coronarios respecto al control [37,38]. En el estudio ARIC [34] se demostró correlación estadísticamente significativa entre el grosor de la pared de la carótida y los títulos de anticuerpos anti-CMV. Sin embargo, en el estudio PHS, con un seguimiento de 12 años, no hubo ninguna evidencia de asociación positiva entre los títulos de anticuerpos anti-VHS o CMV y la ulterior aparición de cardiopatía isquémica o ACV isquémico [39].

- En cuanto a la *Chlamydia*, se ha descrito tanto su replicación en las células endoteliales y los macrófagos, como conversión serológica y elevación de la seropositividad en sujetos afectados de patología coronaria y patología isquémica de miembros inferiores (MMII). Nuestro grupo ha demostrado la presencia insistente de la bacteria en la placa de ateroma de carótidas y femorales, e incluso en paredes aórticas aneurismáticas [112]; sin embargo, el mecanismo etiopatogénico no se ha aclarado y, por ello, no puede descartarse que se trate de un epifenómeno. Hay una serie de ensayos clínicos en marcha para evaluar si la administración de macrólidos disminuye la incidencia de la enfermedad en ciertos grupos [38,40,41].

Factores de riesgo vascular

Concepto

Aunque en general se usa el término de FR cardiovascular, deberíamos acuñar y generalizar el término de FR vascular, ya

que condicionan el desarrollo de una patología específica de las arterias, sobre todo de la media y del endotelio; también originan la aparición de enfermedad vascular, ya sea en las arterias coronarias, en los troncos supraórticos y sus ramas intracraneales o en las arterias periféricas, y no tienen, sin embargo, ninguna incidencia sobre la patología del músculo cardíaco (salvo por la isquemia secundaria), ni de las válvulas cardíacas ni, mucho menos, del pericardio [44,45].

El peso de estos factores varía según la localización, y todavía se ha de determinar cuantitativamente. Mientras que en algunos territorios, como por ejemplo el coronoario, se han estudiado relativamente bien, en la periférica lo que conocemos de ellos es todavía escaso. Su correcta cuantificación tiene un interés doble, ya que, por una parte, podrían servir de predictores de la evolución de la enfermedad, y, por otra, servirían de dianas sobre las que focalizar los esfuerzos terapéuticos de la prevención secundaria de la enfermedad.

El concepto de FR de enfermedad vascular apareció por primera vez en EE.UU., a partir de los años cuarenta, y se basaba en una serie de hallazgos obtenidos en autopsias, animales de experimentación, arteriografías y datos clínicos [47]; sugerían que ciertas circunstancias y factores se relacionaban con un incremento del riesgo de padecer arteriosclerosis. Más tarde, numerosos estudios epidemiológicos [48,49] desarrollaron este concepto hasta el extremo de que se conocen más de 246 factores distintos [50], si bien los que se valoran en la clínica diaria son exclusivamente los denominados factores independientes.

Tabla I. Factores de riesgo vascular más frecuentes.

No modificables (marcadores)	Modificables
Edad	Tabaco
Sexo masculino	Hipertensión arterial
Sexo femenino (posmenopausia)	↑ LDL
Herencia	↓ HDL
Diabetes mellitus	Obesidad
Antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz	Sedentarismo
	Hipertrigliceridemia
	Hipertrofiaventricularizquierda
	Hiperfibrinogenemia
	Hiperhomocistinemia
	↑ Proteína Creactiva
	¿HVS, CMV, Chlamydia?
	Microalbuminuria

Definición

El concepto actual de FR vascular se define como la condición que aumenta la probabilidad de que, en el futuro, se desarrolle arteriosclerosis en los individuos que la presentan [3]. En consecuencia, cuanto mayor sea el número de factores de este tipo que coincidan en un individuo, mayor será la probabilidad de aparición de la arteriosclerosis y, probablemente, también será mayor su gravedad.

Con frecuencia, en la clínica, confundimos los FR, que son variables endógenas o exógenas al individuo, pero controlables, con marcadores de riesgo, que son variables no controlables, como el sexo, la edad y la herencia (Tabla I). Esta confusión ha llegado al extremo de que los

clínicos dividimos los FR en modificables e inmodificables. Por último, hay que tener igualmente en cuenta el concepto de FR independiente, que es aquel que persiste aun después de haber controlado aquellos otros a los que se asocia.

En la tabla I presentamos los factores e indicadores de riesgo más frecuentes, que hemos agrupado según la denominación clínica habitual y, lo que es más importante, por la utilidad clínica contrastada que puede tener el hecho de actuar sobre ellos. No obstante, no todos estos factores tienen suficientemente acreditado su protagonismo en el inicio y evolución de la enfermedad arteriosclerótica periférica, por lo que se justifica entrar con más detenimiento en su grado de implicación en este proceso.

Marcadores de riesgo (factores no modificables)

Edad

De forma intuitiva, sabemos que la arteriosclerosis se caracteriza por el envejecimiento, y que su prevalencia es mayor en enfermos añosos. La posibilidad de encontrarla por debajo de los 35 años de edad es anecdótica, mientras que es norma en las cohortes de ancianos [51,52]. Se acepta que tanto la incidencia como la prevalencia de la arteriopatía periférica sintomática aumenta con la edad; así, por ejemplo, en adultos de edad igual o superior a 65 años, se encuentra más de un 30% que padece algún tipo de isquemia miocárdica y un 12,4% tiene evidencia de enfermedad arterial periférica (EAP) objetivada por índices tobillo/brazo inferiores a 0,9 [53]; además, hay variaciones a más edad y según el tipo de vasos afectados [54].

Sexo

Los varones tienen un riesgo relativo de enfermedad arteriosclerótica de 1,66 respecto a las mujeres, en las que, además, su aparición tarda más y evoluciona peor [55].

Hasta el comienzo de la década de los años cincuenta, solamente el 10% de los enfermos con arteriosclerosis aortoilíaca sintomática eran del sexo femenino. Sin embargo, desde entonces hasta ahora, se ha incrementado sensiblemente esta incidencia en mujeres hasta alcanzar, en el momento actual, un 30-35% en algunos medios [47]. Indudablemente, la adición de otros FR como el tabaco resulta determinante en este sentido; por ejemplo, en los grupos en los que se basaban estos estudios, el porcentaje de mujeres fumadoras se elevaba con un cierto paralelismo a la curva ascendente de incidencia de arteriosclerosis, y pasaba de ser de menos de un 30%, en la década de los 50, hasta alcanzar un 45% en la década de los ochenta.

Otros factores asociados que contribuyen a este incremento son, fundamentalmente, los hormonales y la progresiva incorporación de la mujer al mundo laboral, con lo que ello conlleva de estrés y hábitos dietéticos menos sanos, e incluso incremento de ciertos vicios de consumo (alcohol y estimulantes).

Herencia

Hoy día se acepta que, en la enfermedad coronaria, la historia familiar de los progenitores constituye un FR independiente con una fuerza de asociación similar a la del tabaco, la hipertensión arterial (HTA) o la hipercolesterolemia [3]; sin embargo, el papel que la herencia desempeña en la arteriosclerosis periférica no se

ha aclarado totalmente, y la opinión más generalizada es la que supone que, posiblemente, sean otros factores aterogénicos genéticamente transmitidos como la diabetes, la HTA y la hipercolesterolemia familiar, los responsables de la incidencia familiar de la enfermedad. No obstante, la aparición de enfermedad vascular precoz en los progenitores suele ser un marcador de afectación temprana en la siguiente generación.

Factores de riesgo (factores modificables)

Tabaco

El tabaquismo es el FR clave desde el punto de vista de la prevención primaria y secundaria, ya que es la causa principal de muerte coronaria en ambos sexos. Podemos afirmar con rotundidad que la amputación mayor en los claudicantes no fumadores es una eventualidad casi anecdótica, mientras que se estima en el 11% de los fumadores [56] y puede llegar a multiplicarse por tres la necesidad de CAD o terapéutica endovascular en los grandes fumadores (más de 40 cigarrillos/día) [57]. Es a principios de la década de los sesenta cuando, como consecuencia del hallazgo de una serie de placas de ateroma en la aorta, durante autopsias realizadas a cadáveres de personas previamente fumadoras, se empezó a sospechar esta relación [58]. Más tarde, en otro estudio, se analizaron 1.019 aortas y se evidenció que la gravedad de la arteriosclerosis encontrada se incrementaba con la intensidad del consumo de tabaco (número de cigarrillos/día) y la duración de su uso (número de paquetes/año) [59]. Asimismo, se ha constata-

do que el riesgo de muerte súbita es tres veces superior en los fumadores y se estima que fumar cigarrillos produce el 30% de las muertes coronarias en los países desarrollados.

A partir del estudio Framingham, se ha podido hacer un seguimiento de 5.209 adultos, de ambos性os, desde 1948 hasta 26 años después, y se ha confirmado la estrecha relación entre hábito tabáquico y aparición de claudicación intermitente, sobre todo en hombres, pero también, de forma significativa, en mujeres. Estudios ulteriores han demostrado finalmente que el riesgo de amputación es mayor en los fumadores y que, además, ésta se hace necesaria en pacientes más jóvenes, que precisaron amputaciones más altas [58,60].

Más recientemente, se ha puesto de manifiesto, al comparar pacientes que precisaron un puente aortocoronario con los que necesitaron derivaciones femoropoplíteas (FP), que hay más fumadores en el grupo de las derivaciones FP y que, además, este FR suele asociarse, en este grupo, con obesidad [63-65]. Igualmente, se ha comprobado que el abandono del hábito de fumar mejoraba la permeabilidad de los procedimientos realizados en los MMII.

En el momento actual, podemos concluir que el tabaco es el principal FR relacionado con la incidencia y prevalencia de la arteriopatía periférica, y se presenta en el 90% de los casos. Duplica el riesgo de claudicación para los dos性os, es dependiente de la dosis y su importancia se correlaciona tanto con la gravedad de las lesiones vasculares como con el pronóstico. Aunque es un FR independiente, su efecto aumenta al asociarse a otros FR [3].

Hipertensión arterial

Se sabe desde hace años que la HTA, que afecta a un 20% de la población, desempeña un importante papel en el desarrollo de la arteriosclerosis, así como en su progresión. El mecanismo de actuación parece ser de índole hemodinámico: la pared se lesionó mediante presión lateral, succión, onda pulsátil, onda de reflexión, viscosidad y turbulencias; la acción de todos estos factores se intensifica cuando existe un aumento de presión mantenida en el interior del lecho arterial. La HTA también parece que propicia un mayor transporte de lipoproteínas a través del revestimiento endotelial, aunque éste se encuentre intacto, si tiene alteraciones de la permeabilidad de la íntima. Produce, igualmente, un incremento de la actividad enzimática lisosómica; esto tal vez sea consecuencia de la estimulación del sistema celular de degradación, al aumentar el catabolismo de sustancias procedentes del plasma. Así, se produce un aumento de la degeneración celular con liberación de enzimas muy destructoras de la pared arterial. Paralelamente, se produce un aumento del grosor del músculo liso y de los elementos del tejido conectivo de la íntima.

Se acepta que la HTA multiplica por tres el riesgo de padecer claudicación intermitente, aunque su prevalencia, en la arteriopatía periférica, es contradictoria según la procedencia de los enfermos estudiados [3]. Más que como un factor causal, la HTA actuaría, en esta localización, como un factor evolutivo y pronóstico, y aceleraría las complicaciones de la placa de ateroma; este influjo sería todavía mayor al combinarse con otros FR,

como diabetes [71], obesidad, hiperlipidemia y edad avanzada [72].

Diabetes mellitus

Clásicamente, se asume que la EAP de los pacientes diabéticos es más precoz, más distal, más difusa y con menos posibilidades terapéuticas que la de los pacientes con metabolismo normal de los hidratos de carbono [74,75] y, además, suele haber más FR asociados que se presentan en los diabéticos (dislipemia, hipertensión, mal control tensional) [76, 77]. Por eso, desde los estudios clásicos de los años 60, se considera que la evolución de la EAP en los pacientes diabéticos es más agresiva, con una afectación de vasos grandes unida a la microangiopatía, y que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de evolucionar a isquemia crítica y de sufrir amputación que los no diabéticos [78-80].

En el estudio Framingham se constató, en los diabéticos, un incremento del riesgo de claudicación intermitente de 2 en hombres y 2,4 en mujeres, tras un seguimiento de 22 [81] y 34 años [82]. Un estudio posterior, procedente de Finlandia [83], mostró que la incidencia de claudicación intermitente era de dos a cinco veces mayor en diabéticos.

Los mecanismos etiopatogénicos no están claros; no obstante, como hipótesis, se sugiere que, en la diabetes genética, existe una anomalía celular primaria, intrínseca a todas las células, que, al dar lugar al acortamiento de la vida media celular, provoca un aumento del recambio celular en los tejidos. Esto mismo ocurre en las células de los endotelios y en las fibras musculares lisas de las paredes

arteriales. Se sospecha también que existe algún tipo de disfunción plaquetaria en los diabéticos que contribuiría, de manera significativa, tanto a la aceleración de la aterogénesis como a la puesta en marcha de fenómenos aterotrombóticos.

El papel de la glucosa en la arteriopatía diabética no se conoce bien, e incluso algunos autores lo cuestionan [84]. El sorbitol, producto metabólico de la glucosa, se acumula en la pared arterial y disminuye la oxigenación. Por otra parte, la glicosilación no enzimática y los AGE, por su fijación en los endotelios, alteran su permeabilidad y lesionan las células por estrés oxidativo. Secundariamente, se activan los macrófagos y aumenta su quimiotaxis.

Algunos autores prestan gran importancia a la relación existente entre la hiperglucemia mantenida y la aparición de la microangiopatía, en cuyo desarrollo también se ha implicado a la insulina por sus efectos sobre la tensión arterial; aumenta la reabsorción de sodio, incrementa la volemia y activa el sistema nervioso simpático, lo que incrementa las catecolaminas circulantes y eleva la tensión arterial y los lípidos plasmáticos. Además, mejora el transporte de colesterol al interior de las células musculares lisas de la pared arterial y aumenta la síntesis de lípidos endógenos por estas células. Asimismo, estimula la proliferación de las células musculares lisas de las arteriolas, aumenta la síntesis de colágeno en la pared vascular, incrementa la formación de placas de ateroma y evita su regresión.

Todo este cuadro se completa con importantes alteraciones sanguíneas, que colocan al diabético en una situación al-

tamente trombogénica, la alteración plaquetaria ya descrita, una hiperfibrinogenemia, elevación de los factores VII y VIII, descenso de las proteínas C y S, disminución de la AT-III y del inhibidor tisular del plasminógeno.

Por lo que a la arteriopatía periférica se refiere, en el curso evolutivo de la diabetes, las lesiones arteriales se sitúan, predominantemente, en el sector FP. En el conocido trabajo de Strandness et al [85], se comparaban las lesiones arteriales de piernas amputadas en 17 diabéticos con las de 19 no diabéticos, y se encontraron lesiones aortoilíacas en el 29% de los diabéticos frente a un 70% de los no diabéticos; por el contrario, el sector FP se afectaba en el 81% de los diabéticos, frente a un 57% de los no diabéticos. Se acepta igualmente la importancia que tiene la antigüedad de la diabetes por lo que a la arteriopatía se refiere.

Sorprendentemente, hay pocos trabajos que hayan estudiado el impacto de la diabetes sobre las reconstrucciones arteriales de los MMII. Wirsing et al [86] estudian 448 puentes arteriales realizados en diabéticos; el 67% de los casos fueron derivaciones FP, y el 32% aortoilíacas, y comprobaron en el postoperatorio que el riesgo de complicaciones de los puentes fue tres veces más alto en los diabéticos y las amputaciones fueron necesarias ocho veces más también en ellos; sin embargo, no mencionan resultados referidos a los dos sectores intervenidos.

Dislipemias

Con el nombre genérico de dislipemias denominamos a un complejo grupo de procesos que conllevan alteraciones del

metabolismo lipídico, lo que entraña modificaciones patológicas en los niveles plasmáticos de los mismos. Los lípidos plasmáticos son fundamentalmente el colesterol, que se encuentra en un 30% en forma libre y un 70% esterificado con ácidos grasos, los triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos libres que circulan unidos a la albúmina.

Hipercolesterolemia

Uno de los FR vascular mejor estudiados es la hipercolesterolemia; sin embargo, su influencia sobre la arteriosclerosis en los vasos periféricos de los MMII no se ha demostrado, aunque haya que suponerla similar a la que ejerce sobre las arterias femorales, en las que sí disponemos de datos fiables. En el sector aortoilíaco, la hipercolesterolemia se sitúa inmediatamente detrás del tabaco en orden de importancia como FR aterogénico.

El 80% del colesterol plasmático lo transportan las LDL; las concentraciones altas de estas lipoproteínas se asocian a enfermedad arteriosclerótica [87]; las concentraciones elevadas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) plasmáticas se unen a menor riesgo de arteriosclerosis, mientras que las cifras altas de LDL plasmáticas conllevan un alto riesgo de enfermedad arteriosclerótica.

Las lipoproteínas se clasifican, según su densidad, en:

- Quilomicrones (QM): compuestos casi exclusivamente por triglicéridos.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL): ligera (HDL_2) o más pesada (HDL_3).

La hipercolesterolemia familiar, en contraste con la diabetes, da lugar a la aparición de placas de ateroma aortoilíaco [31]. Estudios multivariados han evidenciado qué factores, al asociarse con la hipercolesterolemia, favorecen el desarrollo de placas de ateroma, con preferencia en las regiones aórtica y femoral. Estos son, en orden decreciente, la edad, el tabaco, la diabetes y la presión sistólica elevada. En series amplias se ha podido evidenciar que, en aquellos grupos en los que existían estenosis importantes por placas de ateroma, había unas cifras elevadas de colesterol total, colesterol HDL y apolipoproteína A₁, así como cifras bajas de colesterol VLDL, frente a los grupos en los que la arteriosclerosis había producido aneurismas [88].

Numerosos estudios de experimentación han conseguido la regresión parcial, pero importante, de estas placas; sin embargo, en humanos no se han conseguido resultados tan buenos [89,90]. Lo que sí parece claro es que determinadas deposiciones de colesterol, en la superficie de las placas, desaparecen cuando se consigue regular la concentración de colesterol en sangre de forma prolongada.

Hipertrigliceridemia

La denominada hipertrigliceridemia parece desempeñar un importante papel en el desarrollo de trombosis arteriales e incluso venosas. Así, se explica el fracaso de algunos puentes FP y distales y de la trombosis inmediata tras angioplastia transluminal percutánea (ATP). En efecto, el factor VII de la coagulación se eleva con una cierta proporcionalidad a como lo hacen los triglicéridos, y la elevación

de éstos conlleva, además, una inhibición del activador del plasminógeno en sangre circulante; con ello, se altera la fibrinólisis natural, lo que contribuye también al aumento de la viscosidad que, habitualmente, vemos en este tipo de dislipemias [92]. También encontramos elevadas concentraciones del tromboxano B₂, que provocan una situación de proagregación plaquetaria.

En muchos pacientes con hipertriglyceridemia se encuentra una tasa baja de colesterol HDL, lo que provoca un descenso de la apolipoproteína A₁, que condiciona un incremento del riesgo de desarrollar ateromas, agregación plaquetaria y vasoconstricción; todo ello da lugar, conjuntamente, a una trombosis [54,93].

Otros factores

Factores trombogénicos

Cada día se da más importancia a la situación trombogénica en la que se encuentran muchos pacientes, de forma especial, los diabéticos, tal y como ya hemos visto. Hace algunos años, se comprobó que la situación de hiperagregabilidad plaquetaria era la responsable del fracaso de un considerable número de puentes FP [44]. El incremento en 10 unidades de la agregabilidad se asoció a un riesgo de 2,02 de trombosis de los puentes FP de Dacron. Se realizó un seguimiento de 50 meses, por término medio, y se comprobó que de los 17 enfermos que tenían un aumento de la agregabilidad de 30 puntos o más, solamente dos casos permanecían con puente permeable. De todos los FR estudiados, como predictores del cierre de estos puentes (edad, sexo, tabaco, HTA, hiperlipemia y diabetes), la hiperagregabilidad

plaquetaria resulta ser el factor predictivo de mayor valor estadísticamente ($p < 0,0001$). A pesar de ello, también debe considerarse el resto de los factores trombogénicos, como el aumento del factor VII, del PAI-I, la elevación de la PCR, alteraciones de la proteína S, el factor V de Leiden, etc.

Hiperhomocisteinemia

Es una alteración del metabolismo de la metionina, inducida por un déficit enzimático congénito. Hoy día, se considera un factor vascular independiente, con peso, sobre todo, en pacientes jóvenes, y se ha comprobado una cierta predilección topográfica aortoilíaca de las arteriosclerosis en cuya formación se involucra (86%) [101]. Algunos datos parecen justificar la administración de su cofactor (piridoxal) cuando se demuestra un déficit.

Menopausia

Los estrógenos –o, posiblemente, la ausencia de andrógenos– se considera un importante factor de protección vascular; por tanto, su privación en mujeres menopáusicas se ha considerado como un FR vascular. Algunos autores han considerado que la terapia hormonal sustitutiva puede disminuir el riesgo de enfermedad coronaria hasta en un 50% [102]; sin embargo, no se han encontrado evidencias de su eficacia en el tratamiento de la arteriosclerosis de los MMII [103].

Sedentarismo

Se acepta universalmente que la falta de actividad física predispone a padecer enfermedades cardiovasculares, ya que contribuye a aumentar algunos de los FR

conocidos. Por el contrario, una actividad física entre moderada y alta actúa como factor de protección cardiovascular [104], tanto en profilaxis primaria como secundaria.

En los pacientes que sufren una claudicación intermitente, el ejercicio programado y controlado se ha mostrado muy eficaz, como se ha objetivado recientemente en una revisión de la Cochrane [105].

Obesidad

La obesidad es un FR particular que se correlaciona con hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia. Se sabe que la obesidad produce resistencia a la insulina en los tejidos periféricos (músculo y tejido adiposo) y ello provoca una hiperinsulinemia compensadora. Esta hiperinsulinemia favorece las rutas de síntesis grasa y aparece un aumento de la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos; finalmente, se produce una elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol. En definitiva, es un FR que debe valorarse y controlarse, sobre todo cuando se asocia a los demás referidos.

Síndrome X

Con frecuencia se asocia a la obesidad, con la que comparte alguna peculiaridad metabólica. Reaven [106], en 1988, acuñó el término de ‘síndrome X’ para un conjunto de variables que tienden a concurrir en el mismo individuo y que poseen una enorme importancia en la génesis de la enfermedad vascular. En este síndrome existe una resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, incremento en los niveles de VLDL-TG,

descenso en los niveles de colesterol HDL e HTA. La principal característica del síndrome es la resistencia a la insulina, mientras que el resto de los componentes, probablemente, son secundarios a la misma.

Alcohol

Tras constatar que la llamada ‘paradoja francesa’ –tasas bajas de enfermedad vascular con relación a una dieta excesivamente rica en grasas animales– respondía al consumo de vino, se recomienda un consumo moderado de vino tinto para disminuir el riesgo de cardiopatía isquémica; su efecto beneficioso parece provenir de que el alcohol, en esas moderadas cantidades, actúa como antioxidante y produce una elevación de los HDL [107]; también parece tener, en esas dosis, un cierto efecto antiagregante. Los mismos resultados se han descrito posteriormente con vino blanco, whisky escocés o incluso *bourbon* (según el país del estudio) en dosis moderadas. Sin embargo, consumos elevados de alcohol dan lugar a una elevación de los triglicéridos sanguíneos, respuesta que se acentúa aun más en aquellas personas que padecen alguna alteración en el metabolismo de los triglicéridos. Además, una ingesta alcohólica excesiva produce un efecto hipertensor y contribuye a mantener el sobrepeso.

Factores psicosociales

Aunque son de difícil cuantificación, salvo el estrés, para el que existen una serie de escalas de medida, se consideran FR vascular tanto el estrés como determinados tipos de personalidad hostil e hiperactiva (llamada personalidad de tipo A), el desarraigo social y la depresión [108].

Infecciones

Al hablar de la etiopatogenia de la aterosclerosis hemos comentado que se tiende a tratar de explicar la enfermedad como una patología inflamatoria, y cada vez se relaciona más con hallazgos que establecen conexión con agentes vivos. Los más implicados son el CMV, el VHS y *Chlamydia*. El origen infeccioso de la enfermedad arterial fue descrito ya por Ösler en 1908, y se empieza a considerar en la actualidad que algunos microorganismos pueden poner en marcha o desarrollar arteriosclerosis y provocar una reacción inflamatoria en la pared del vaso. Hay datos a favor y en contra, pero no podemos negar que la relación, al menos, es inquietante [34,37-41].

Grayston et al [110], en 1983, descubren la *C. pneumoniae* y más tarde corroboran estos resultados incluso en otros territorios. En 1988, Saikku et al [109] publican un estudio en el que muestran que en un 68% de sus pacientes que habían sufrido un IAM, se desarrollaba un anticuerpo específico frente al lipopolisacárido de membrana de *Chlamydia*, mientras que en un grupo control sin IAM sólo aparecía en el 3%. Recientemente, se han sucedido las comunicaciones en este sentido, y nuestro grupo ha realizado un amplio estudio, en el que comprobamos la presencia de *C. pneumoniae*, mediante la detección de su ADN, en el 70% de las placas, y en el 68% de los casos se detectaron anticuerpos anti-*Chlamydia* en el suero. En el grupo control la frecuencia relativa fue del 12 y el 16% [112].

Lindholt et al [41] sugieren que la infección crónica de *C. pneumoniae* desempeña un importante papel en la progresión

de la arteriosclerosis de los MMII, y encontraron un mecanismo dependiente de la LDL *in vitro*.

Nuevos factores de riesgo

Cada día se da más valor a una serie de reactantes de fase aguda, no sólo como predictores de la evolución de la enfermedad, sino como implicados directamente en la etiopatogenia.

La PCR es un marcador de riesgo vascular, identificada prospectivamente como FR independiente para futuros episodios cardiovasculares, no sólo en pacientes con angina estable o inestable [111], sino también en añosos, varones de mediana edad y de alto riesgo (Multiple Risk Intervention Trial, Physicians Health Study). También se reconoció como FR en hombres de mediana edad inicialmente sanos de la cohorte de Augsburg del estudio MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) [33] y en personas añosas de ambos sexos en el estudio CHS (Cardiovascular Health Study) y el RHPP (Rural Health Promotion Project).

Tras evaluar mediante metaanálisis los resultados de seis estudios [35] (Goteborg, Framingham, Northwick Park Study, PROCAM, Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Study, Gottingen Risk, e Incidence and Prevalence Study), el fibrinógeno se ha descrito también como marcador de enfermedad coronaria independiente del colesterol. Tiene una estrecha relación con el tabaquismo y la concentración de factor VII, y parece predecir la incidencia de recaídas.

El amiloide sérico A se implica en la oxidación de las LDL y se le relaciona

con el poder de ampliar la respuesta inflamatoria en la arteriosclerosis coronaria.

El factor de Von Willebrand se ha demostrado que actúa como predictor de evolución adversa en pacientes con angina inestable o infarto no Q.

Otros marcadores en estudio, ya citados al hablar de las teorías patogénicas de la aterosclerosis, son las citocinas, el interferón, el factor de necrosis tumoral α , las interleucinas (IL-1, IL-8 y, sobre todo, IL-6), las moléculas de adhesión (VCAM-1), las metaloproteasas, PAI-1, la ferritina y la bilirrubina, o incluso la reactividad de las plaquetas al fibrinógeno mediada por los receptores glicoproteicos IIb-IIIa. En múltiples estudios [33-36] se les otorga un papel fundamental, incluso como predictores de la evolución tras episodios agudos y con valor pronóstico cuantificable.

Control de factores de riesgo basado en la evidencia

El tratamiento de esta enfermedad debe hacerse en dos frentes que se deben coordinar e imbricar: actuación sobre los distintos factores causales (prevención primaria y secundaria) y modulación farmacológica del proceso (prevención secundaria).

En una conferencia de consenso que se ha sustentado en gran parte por la AHA en 1996 (Bethesda Conference) [113], se hizo una revisión exhaustiva de la relación entre los FR cardiovascular y su posibilidad de modificación mediante intervención. Se resume en la tabla II, tomada de la modificación de Rodríguez-Artalejo [114], que realizó una revisión sobre el progreso del conocimiento científico de

los FR vascular y su relación con la toma de decisiones terapéuticas.

Modificación individual de los factores de riesgo

Los principales factores sobre los que podemos influir son la diabetes, el tabaquismo y la HTA. La deshabituación tabáquica debe plantearse seriamente, y se debe prestar al paciente toda la ayuda farmacológica y psicológica que precise. En primer lugar, debe establecerse el nivel de adicción de cada paciente, por ejemplo, mediante el test de Fageström, modificado por el Grupo de Trabajo de Tratamiento del Tabaquismo de la SEPAR (Sociedad Española de Patología Respiratoria). Este test se recoge en la tabla III. En el grupo en el que la adicción sea de pequeño grado, haremos un simple seguimiento con consejos y recomendaciones para dejar de fumar. Por el contrario, en el grupo de adicción más fuerte se necesitará efectuar una ‘intervención médica especializada sobre el tabaquismo’, lo que implica apoyo informativo y psicológico e incluso terapia sustitutiva. En una revisión de la Cochrane [69], se identifican 49 ensayos con goma de mascar, 24 con parches cutáneos y cuatro con nebulizador nasal; se concluye que todas las formas comerciales de NRT (del inglés *nicotine replacement therapy*) son efectivas como parte de la estrategia para dejar de fumar, e incrementa la tasa de éxitos en 1,5 a 2 veces. En la tabla IV se expone el catálogo para dejar de fumar propuesto por la SEPAR, y en la tabla V presentamos una táctica de deshabituación tabáquica [46].

Tabla II. Factores de riesgo cardiovascular y evidencia de su relación con la enfermedad, utilidad de medirlo en la clínica y la respuesta a la intervención. Modificado de Fernández-Artalejo F; a su vez, tomado de Pearson TA y Fuster V: 27th Bethesda Conference.

	A	B	C	D	E
Categoría I (factores en los que se ha demostrado que la intervención disminuye el riesgo de ECV)					
Tabaco	+++	++	+++	+++	++
Colesterol LDL	+++	+++	+++	++	+++
Dietaria en grasas	+++	++	++	++	—
Hipertensión arterial	+++	+++	+++	+	+++
Hipertrofia ventrículo izquierdo	+++	+	++	—	++
Factores trombogénicos	+++	+++	+	+	+++
Categoría II (factores de riesgo para los que es probable que la intervención disminuya el riesgo de ECV)					
Diabetes mellitus	+++	+	+++	++	+++
Inactividad física	+++	++	++	++	—
Colesterol HDL	+++	+	+++	++	+
Triglicéridos, VLDL	++	++	+++	++	+++
Obesidad	+++	—	+++	++	+
Posmenopausia	+++	—	+++	—	+++

Es fundamental un estricto control de la diabetes para disminuir su poder aterogénico y trombogénico. La recomendación 23 del TASC [115] sugiere un ‘control agresivo’ de la diabetes con normalización de los niveles de azúcar en sangre. La glucemia en ayunas debe encontrarse entre 80 y 120 mg/dL, y el nivel posprandial debe ser menor de 180 mg/dL; la hemoglobina A_{1c} debe ser menor de 7,0%. Es de especial importancia atender a los FR asociados y que se potencian en la evolución de esta enfer-

Tabla II. Factores de riesgo cardiovascular (cont.)

	A	B	C	D	E
Categoría III (factores de riesgo asociados a un riesgo elevado de ECV, que si se modifican puede reducirse el riesgo)					
Factores psicosociales	++	+	+++	+	-
Lipoproteína a	+	-	+	-	+
Homocisteína	++	-	+	++	++
Estrés oxidativo	+	-	-	+	++
Ausencia de ingesta alcohólica	+++	-	++	++	-
Categoría IV (factores de riesgo asociados a un riesgo elevado, pero no modificables: marcadores de riesgo)					
Edad	+++	-	+++	-	-
Sexo masculino	+++	-	+++	-	-
Nivel socioeconómico bajo	+++	-	+++	-	-
Familiar con ECV prematura	+++	-	+++	-	-

A: asociación con ECV comprobada epidemiológicamente. B: asociación con ECV comprobada en ensayos clínicos. C: utilidad de la medición clínica del factor de riesgo. D: respuesta de la enfermedad a la actuación no farmacológica sobre el factor de riesgo. E: respuesta de la enfermedad a la actuación farmacológica sobre el factor de riesgo. ECV: enfermedad cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; +: evidencia débil (algo consistente); ++: evidencia moderadamente fuerte (bastante consistente); +++: evidencia muy fuerte (consistente); -: evidencia pobre (inexistente).

medad, como son la HTA, la obesidad, el tabaco, el sedentarismo y la hiperlipemia. La antiagregación será una constante en los diabéticos con clínica de arteriopatía periférica, y se asociará anticoagulación en los casos más graves.

El control terapéutico de la HTA es importante para evitar la aparición de accidentes cerebrovasculares, IAM y, en general, muertes cardiovasculares. Para ello, debe llevarse a cabo un control de acuerdo con las pautas de actuación del JNC

(Joint National Committee) [116]. Sin embargo, como hace notar el TASC [115], es importante tener en cuenta que la bajada terapéutica de la TA en estos enfermos puede empeorar su clínica de CI, por lo que habrá de buscarse el equilibrio entre este empeoramiento y los riesgos de ictus, IAM o muertes cardiovasculares.

La OMS y la ISH insisten en tomar la presión arterial varias veces en el transcurso de 4-6 semanas. Si la presión diastólica es superior a 100 mmHg, se instaurará tratamiento farmacológico; si está comprendida entre 90 y 100 mmHg, se iniciará un tratamiento higiénico dietético, con nuevas determinaciones durante tres meses. Si al cabo de este tiempo la diastólica sigue todavía por encima de 95 mmHg, se iniciará el tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico debe iniciarse con un solo fármaco. Si en el plazo de un mes no se ha conseguido una adecuada respuesta antihipertensiva, se aumentará la dosis primera, o se asociarán otros fármacos. Los diuréticos en monoterapia pueden utilizarse ante formas ligeras de HTA, pero lo más frecuente es su empleo asociado a otros fármacos (betabloqueadores, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, alfabloqueadores, etc.), para incrementar la eficacia de éstos y disminuir los efectos secundarios [87]. La tendencia actual es a utilizarlos en bajas dosis (12,5 mg/día de hidroclorotriacida) y debe tenerse muy en cuenta que muchos pacientes con EAP son diabéticos insulinodependientes; como los diuréticos empeoran la secreción de la insulina, su uso será muy cauteloso en estos casos. Además, pueden aumentar el

efecto hipoprotrombinémico de los anti-coagulantes, por lo que, en general, debe evitarse su asociación.

Los betabloqueadores se han utilizado profusamente durante mucho tiempo como antihipertensivos. Son muy eficaces en los pacientes jóvenes o en HTA con actividad de renina plasmática alta; sin embargo, se consideran contraindicados, al menos de forma relativa, en la EAP, así como en los trastornos de la conducción auriculoventricular, bradicardias, broncoespasmos, insuficiencia cardíaca, asma bronquial, depresión grave y diabetes mellitus tipo I. Los antagonistas del calcio se incorporan plenamente al tratamiento de la HTA como fármacos de primera elección; los más usados son el verapamil, el diltiacem y las dihidropiridinas. Estos fármacos son muy útiles, sobre todo en ancianos con ARP (actividad renina plasmática) baja, en los que suelen preferirse como primera opción por delante de los diuréticos; lo mismo sucede en la EAP, en la que se prefieren frente a los betabloqueadores, que se contraindican. El verapamil y el diltiacem, sin embargo, están contraindicados en pacientes con bradicardia, bloqueo auriculoventricular, disfunción sinusal, insuficiencia cardíaca, síndrome de Wolff-Parkinson-White y en fibrilación auricular, y su efecto es dudoso en la prevención de nuevos episodios tras el IAM.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) reducen la presión arterial gracias a una caída de las resistencias vasculares periféricas, sin modificaciones sensibles del gasto cardíaco, de la frecuencia cardíaca ni del flujo cerebral ni coronario. Tanto el ena-

Tabla III. Test de Fageström modificado.

Preguntas	Respuestas	Puntos
¿Cuánto tiempo después de despertarse fuma su primer cigarrillo?		
<5 min	3	
6-30 min	2	
31-60 min	1	
>60 min	0	
¿Encuentra dificultad para dejar de fumar en los sitios en que se prohíbe? (cines)		
Sí	1	
No	0	
¿A qué cigarrillo le costaría más renunciar?		
Al primero	1	
Otros	0	
¿Cuantos cigarrillos fuma cada día?		
>30	3	
21-30	2	
11-20	1	
<11	0	
¿Fuma más durante las primeras horas tras levantarse que durante el resto del día?		
Sí	1	
No	0	
¿Fuma si está tan enfermo que ha permanecido en la cama la mayor parte del día?		
Sí	1	
No	0	

lapril en dosis de 10 a 40 mg/día en una toma, como el captopril en dosis de 75-150 mg/día en dos o tres tomas, tienen muy pocos efectos secundarios y resultan eficaces. Además, desde los resultados del estudio HOPE, se han reconocido en múltiples ocasiones como los antihipertensivo más eficaces para mejorar la supervivencia postinfarto, tanto en pacientes con mala función ventricu-

Tabla IV. Decálogo para dejar de fumar.

Preparación
1. Piensa por qué fumas cada vez que enciendes un cigarrillo e infórmate sobre el tabaco
2. Busca tus motivos para dejar de fumar y escribe una lista
3. Evita las situaciones que asocias con fumar y elige ambientes sin humo
4. Decide el día que vas a dejar de fumar y, si lo crees oportuno, díselo a tus familiares y amigos
Plan de acción. ¿Qué hacer el primer día?
5 Levántate un poco antes y haz ejercicio físico, bebe zumo y agua
6 Debes estar lo más activo posible durante todo el día, de manera que tus manos y tu boca estén ocupadas
7 Decídete a no fumar, aunque sólo sea el día de hoy
¿Cómo mantenerse sin fumar?
8 Practica alguna actividad física, mejor en grupo, y toma una dieta rica en frutas y verduras
9 Si sientes un deseo muy fuerte de fumar, no te preocupes, relájate, respira profundamente y concéntrate en lo que haces. También puedes consultar a los profesionales sanitarios
10 No cedas ni un solo cigarrillo. Recuerda que el deseo de fumar disminuye después de la segunda o tercera semana. Felícitate por cada día que pasas sin fumar

lar como en pacientes con fracción de eyección conservada [117].

Hay que tener en cuenta que los IECA pueden originar un fracaso renal agudo reversible en pacientes con riñón único que funciona y estenosis de la arteria renal, estenosis bilateral o estenosis de la arteria renal con grave nefroangioesclerosis [87]. También se han utilizado, para tratar HTA en pacientes con EAP, los alfa y betabloqueadores, como el labetalol, que disminuye las resistencias periféricas con

reducción moderada de la frecuencia cardíaca y sin modificar significativamente el gasto cardíaco. Resulta más eficaz asociado a un diurético y puede ser de gran interés para tratar emergencias hipertensivas.

La tabla VI, modificada de la página web de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (<http://www.searteriosclerosis.org>) esquematiza las directrices de uso de los antihipertensivos según las diferentes situaciones clínicas.

Aunque no se consideren las dislipemias como FR aislado y esencial en la EAP, sí lo es cuando concurre con alguno o algunos de los cuatro principales (diabetes, sexo, tabaco, HTA). El TASC [115] establece que lo más peligroso en este sentido es la elevación del LDL, del colesterol y de los triglicéridos, sobre todo si se asocian con niveles bajos de HDL-colesterol. La Lp(a) es una fracción lipoproteica que constituye un FR independiente para la EAP, pero no existe un tratamiento específico para las tasas elevadas de Lp(a), y lo único factible es tratar las anomalías del resto de las fracciones lipídicas [118]. Aunque no se ha conseguido demostrar de forma contundente que la disminución de las cifras de colesterol y triglicéridos consiga hacer regresar las placas de ateroma en todas las regiones, en el estudio KAPS se observó la reducción de placas carotídeas con pravastatina, sin que se modificasen paralelamente las placas femorales [119].

Cualquier intento de modificar el perfil lipídico de los pacientes debe empezar por una dieta adecuada y, si esta falla, hay que iniciar la administración de estatinas. Como comentamos ante-

riormente, nuestro grupo trabajó hace unos años con pacientes que padecían CI, a los que sometimos a intervención dietética y suplementamos con distintos tipos de aceites, de oliva virgen y de pescado, principalmente. A los 15 meses de seguimiento, observamos un incremento en plasma de los n-3 PUFA, especialmente de los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), así como también un descenso de los triglicéridos en el grupo de los que tomaron aceites de pescado. En el grupo que tomó aceite de oliva se elevaron los MUFA y el colesterol esterificado. Esta mejoría del perfil lipídico coincidía con una mejoría clínica consistente en una ampliación del perímetro de marcha, si bien ésta no fue estadísticamente significativa [96,98].

Cuando la dieta se demuestra incapaz de normalizar el perfil lipídico de los pacientes, se recurre a la farmacoterapia. Las estatinas son los medicamentos más utilizados, ya que son la familia de fármacos que se considera más eficaz y potente para disminuir los niveles de colesterol total (de un 15 a un 30%) y LDL (de un 20 a un 40%), así como de elevar el HDL (de un 5 a un 10%), por lo que posee el perfil del hipolipemiant ideal [120]. Su base farmacológica es la inhibición de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (MMG-CoA reductasa), enzima que desempeña una importante función en la síntesis del colesterol. Hay gran cantidad de ensayos clínicos que demuestran su eficacia (PLAC I, PLAC II, KAPS, REGRESS, CARE, WOSCPS, etc.), consistente en disminuir el colesterol total y el LDL-colesterol, pero también pueden re-

Tabla V. Táctica de deshabituación tabáquica.

Información al paciente
Determinación del nivel de adicción (test de Fageström)
Determinaciones en sangre
Carboxihemoglobina
Tiocianato
Grupo de baja adicción
Recomendaciones y consejos (decálogo para dejar de fumar), y seguimiento
Grupo de adicción alta
Recomendaciones y consejos (decálogo)
Tratamiento de sustitución nicotínica
Antidepresivos (2. ^a -8. ^a semanas)
Seguimiento con control analítico

ducir los triglicéridos y el colesterol VLDL, y elevar paralelamente el HDL-colesterol. La recomendación 25 del TASC aconseja establecer una terapia de este tipo cuando la cifra de LDL-colesterol está por encima de 125 mg/dL, ya que a esta concentración, o superior, hay una alta coexistencia de enfermedad coronaria y de muertes por accidentes coronarios. Incluso determina que la concentración de LDL-colesterol que se ha de conseguir debe ser menor de 100 mg/dL. A pesar de todo esto, en la Cochrane [94] se establece que las terapias que consiguen una reducción lipídica producen una marcada pero no significativa reducción de la mortalidad (*odds ratio*: 0,21; IC 95%: 0,03-1,17) y pequeños cambios en la aparición de acontecimientos adversos no mortales (*odds ratio*: 1,21; IC 95%: 0,80-1,83). En dos en-

Tabla VI. Elección del antihipertensivo según la situación clínica del paciente.

Situación asociada	Primer escalón	Segundo escalón
Patología vascular cerebral	Calcioantagonistas IECA	Asociar calcioantagonistas con IECA o betabloqueadores
Patología arterial periférica	Calcioantagonistas IECA	Evitar betabloqueadores
Insuficiencia venosacrónica	Alfabloqueadores Betabloqueadores Diuréticos en dosis bajas	Evitar calcioantagonistas
Bronconeumopatías	Alfabloqueadores Calcioantagonistas IECA	Evitar betabloqueadores Asociar dos entre los anteriores o IECA + diuréticos en dosis bajas
Insuficiencia renal	IECA (salvo HTA vasculorrenal bilateral) Calcioantagonistas Betabloqueadores	IECA + calcioantagonista IECA + diurético del ASA IECA + alfabloqueador IECA + alfabetabloqueador Calcioantagonista + alfabloqueador Calcioantagonista + betabloqueador
Diabetes	IECA Alfabloqueadores Calcioantagonistas	Evitar betabloqueadores Asociar dos entre los anteriores o IECA + diuréticos en dosis bajas
Dislipemia	IECA Alfabloqueadores Calcioantagonistas	Asociar dos entre los anteriores o a un betabloqueador cardioselectivo (ISA+)
Cardiopatía hipertensiva hipertrófica	IECA Alfabloqueadores Calcioantagonistas Beta o alfabetablockadores	IECA asociado a cualquiera de los anteriores o diuréticos en dosis bajas
Insuficiencia cardíaca	IECA Alfabloqueadores Calcioantagonistas	IECA con posibilidad de asociar digital y diuréticos en dosis bajas con alguno de los anteriores
Cardiopatía isquémica	Betabloqueadores IECA Alfabloqueador Calcioantagonistas	Asociar dos de los anteriores o con diuréticos en dosis bajas
Asociada al embarazo	Continuar con la terapéutica previa al embarazo	Evitar diuréticos en dosis altas e IECA
Preeclampsia	Alfametildopa Betabloqueadores Alfabloqueadores Calcioantagonistas Hidralacina	Evitar diuréticos e IECA
En el anciano	IECA Diuréticos en dosis bajas Calcioantagonistas	

sayos hubo una reducción significativa en la progresión de la enfermedad controlada angiográficamente (*odds ratio*: 0,47; IC 95%: 0,29-0,77). Paralelamente, los cambios en los índices tobillo-brazo y en la distancia de marcha fueron inconsistentes. Finalmente, no se pudo determinar qué régimen es mejor que otro para disminuir el nivel de lípidos, pero sí se alertó sobre el probucol, que presentaba efectos adversos.

Tratamientos farmacológicos

El primer objetivo del tratamiento farmacológico es la prevención de la aterotrombosis. El tratamiento más utilizado con esta intención se basa en antiagregantes plaquetarios, que, por un lado, disminuyen el número de acontecimientos adversos cardiovasculares (ictus, IAM y muertes de causa vascular) y, por otro, tratan de evitar la aterotrombosis en los propios MMII. En el Consenso sobre Aterotrombosis [3], realizado por un grupo de expertos en nuestro país en 1998, establecimos que la administración de trifusal mejora el perímetro de marcha en los claudicantes, así como los valores pleismográficos (nivel de evidencia II), y es una medicación bien tolerada, por lo que su utilización en enfermos de EAP con CI es una recomendación de grado B. La ticlopidina consigue, igualmente, aumentar el perímetro de marcha en los claudicantes en un 10%, si se compara con un grupo placebo (nivel de evidencia II), y la dosis para estos enfermos es de 250 mg por vía oral dos veces al día, por lo que es una recomendación de uso

Tabla VII. Efecto de la prevención cardiovascular sobre la calidad de vida y la supervivencia. Adaptada de Maroto JM.

Modificación	Calidad de vida	Pronóstico
Control de factores de riesgo	+	+++
Entrenamiento físico	+++	+++
Actuación psicológica	+++	+

terapéutico de grado B. Un año después, en 1999, se publicó un estudio sobre drogas en arteriosclerosis con niveles de evidencia [54], en el que se establecía que todos los pacientes con EAP sintomática debían ser antiagregados, preferentemente con clopidogrel, un nuevo antiagregante cuya eficacia había demostrado el estudio CAPRIE [121]. Desde el Antiplatelet Trialist Collaboration [122], conocíamos los beneficios de la aspirina como antiagregante, que incluso persistían durante tres años con dosis de entre 75 y 350 mg/día. Más tarde, se obtuvieron excelentes resultados con dosis más bajas. Sin embargo, la aparición del CAPRIE demostró la superioridad del clopidogrel, sobre todo en pacientes con EAP.

Finalmente, la recomendación 28 del TASC [115] aconseja que todos los pacientes con EAP, tanto sintomáticos como asintomáticos, deben considerarse para tratamiento con aspirina en bajas dosis u otros antiagregantes acreditados, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Nuestro grupo utiliza trifusal o clopidogrel, según se requiera una antiagregación menor o mayor.

Aunque existen pocos estudios sobre los anticoagulantes orales en la EAP con

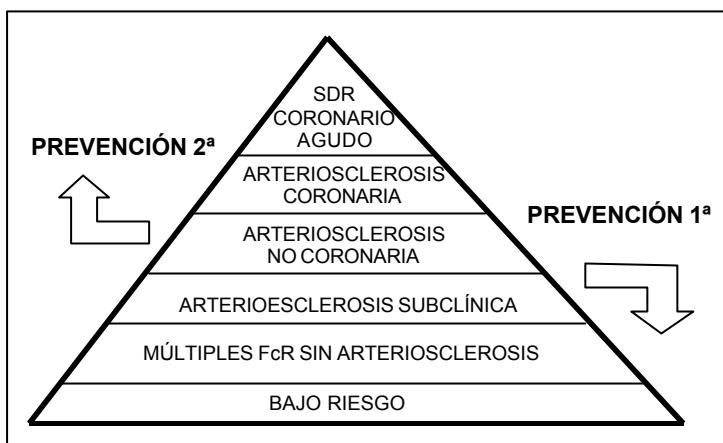


Figura 3. Niveles de riesgo y prevención. Modificado de Fuster V.

CI, desde el TASC [115], cuando existe una situación de hipercoagulabilidad, se recomiendan cumarínicos (recomendación 27).

Sin duda alguna, el fármaco de más antigua acreditación para el tratamiento de la EAP con CI es la pentoxifilina, con la que se ha demostrado que se amplía la distancia de marcha, pero sólo en pacientes que pueden caminar más de 50 metros y menos de 300 y que presentan un índice tobillo/brazo menor de 0,80 (nivel de evidencia II). Las dosis recomendadas son entre 800 y 1.200 mg/día por vía oral.

En distintas épocas se han recomendado otros tratamientos con una base de ajo o de vitamina E, pero no se han encontrado evidencias a su favor en las respectivas revisiones de la Cochrane [123,124]. Sin embargo, sí se han encontrado evidencias en el tratamiento con defibrotide: al administrar oralmente 400-800 mg de este fármaco y compararlo con placebo, se ha apreciado un incremento del perímetro de marcha de entre 35 y 111 metros. El metaanálisis se realizó sobre 10

estudios, y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor del defibrotide en nueve de ellos [125].

Al estimar el tratamiento conservador de la EAP hay que considerar el ejercicio, ya que es el mejor vasodilatador existente y, por otro lado, puede resultar muy beneficioso al desarrollar en los músculos isquémicos la vía del metabolismo del ácido láctico. Se han realizado numerosos estudios sobre el ejercicio que demuestran que mejora el estado funcional de los claudicantes. Lo más eficaz es utilizar un programa confeccionado de ejercicio, supervisado o no, que dure al menos de tres a seis meses y que, además, sea para toda la vida, porque, de no ser así, puede perderse la mejoría ganada [115]. La recomendación 29 del TASC aconseja considerar siempre un programa de ejercicio como parte inicial del tratamiento en pacientes con EAP y CI.

Profilaxis secundaria de la cardiopatía isquémica

La pirámide de riesgo vascular (Fig. 3) que Fuster propone habitualmente como aproximación inicial a la aterosclerosis [126] define el nuevo concepto de prevención actual y es la responsable de campañas para la prevención en la población general (el ‘muévete, corazón’ de la Sociedad Española de Cardiología).

Las recomendaciones sobre el tratamiento de los distintos FR pasan inicialmente por establecer un plan terapéutico global, valorar los factores en su conjunto y establecer una estrategia planificada. No hay que olvidar que, al tener los factores

interacciones aditivas –de forma incluso exponencial en muchos casos–, al actuar sobre ellos en conjunto no restamos, sino que dividimos la puntuación de riesgo final. Se estima que la prevención puede hacer disminuir en un 50% la mortalidad de origen vascular con tan sólo cambios de conducta ante los FR (tabaquismo, dieta y ejercicio) [127], pero tan sólo el 25-30% de los enfermos en los que se justificaría el control de los FR los controlan de forma efectiva [128].

Si nos fijamos en un parámetro tan significativo en la relación coste/beneficio como los QALY (calidad de vida ajustada a los años reales de vida), vemos que la prevención secundaria consigue que aumente de forma muy importante. Por ejemplo, realizar ejercicio post-IAM en forma de rehabilitación cardíaca consigue una ganancia de 0,052 QALY por enfermo ($p < 0,001$) [129]. Las actuaciones en prevención producen no sólo mejoría en la calidad de vida, sino también en el pronóstico (Tabla VII) [130]. El estudio PREVESE se ideó con el fin de evaluar la prevención secundaria en España. Se auditaron 1.242 pacientes de 39 hospitales dados de alta tras sufrir un IAM. Tan sólo al 6,7% de ellos se le prescribió terapia hipolipemiante al alta –en más de los dos tercios de los que superaban 250 mg/dL de colesterol, y al 90% de los que lo tenían entre 230-249 mg/dL no se consideró que esas cifras, tras un IAM, precisasen intervención terapéutica– [131].

El Instituto de Dirección de Política Sanitaria de la OMS, con sede en Rotterdam, en el año 2003 ha establecido un plan de actuación integral de prevención global y regional; ha pensado, sobre todo,

en los países poco favorecidos económicamente, y en grupos marginales de los países ricos, y, desde este punto de vista, ha asumido que en ellos la política de prevención es muy difícil; al no existir medios diagnósticos ni posibilidades de terapia farmacológica, ha estimado la relación coste-beneficio y las posibilidades de abaratar el precio del diagnóstico y los medicamentos e intentado encontrar una solución viable [132]. Incluso, postulan dos niveles de control de factores:

- En los países ricos habría que considerar la determinación de la edad, sexo, tensión arterial, niveles de colesterol, índice de masa corporal, diabetes, tabaquismo y antecedentes vasculares.
- Para los países pobres, en función de la precariedad de medios, se establecería el nivel de riesgo mediante determinaciones posibles de controlar en ausencia total de medios: sexo, edad, tensión arterial, índice de masa corporal, tabaquismo y antecedentes de enfermedad vascular.

Dentro de esa estrategia global de prevención, en las regiones con carestía de medios materiales plantean el uso de campañas orientadas a disminuir el consumo de tabaco y de sal (*less salt does not necessarily mean less taste*) [133] o poner en circulación la llamada píldora de riesgo cardiovascular (*risk pill*), sobre todo para su uso en el tercer mundo (se asocian en un mismo fármaco ácido acetilsalicílico (AAS), un IECA y una estatina), con una disminución muy importante de los costes, al poder sufragarse de forma global por todos los países en vías de desarrollo. Escoger un IECA como el antihi-

Tabla VIII. Criterios de control en prevención secundaria.

	Objetivo de control	Precisa intervención si
Colesterol total (mg/dL)	<200	>230
Colesterol LDL (mg/dL)	<100	>130
Colesterol HDL (mg/dL)	>40	<35
Triglicéridos (mg/dL)	<150	>200
Tensión arterial (mmHg)	<140/90 <135/85 (si DM, ICC o jóvenes) <120/80 (si IR o proteinuria >1 g)	>140/90 >140/90 >125/80
Consumo de tabaco	No	Sí
HbA1c (%)	<7	>8

pertensivo de elección en pacientes sin posibilidad de diagnóstico responde a su alta efectividad, mecanismo de acción implicado en la patogenia y, sobre todo, a su baja tasa de morbilidad –sólo establece riesgo adicional en casos de estenosis renal bilateral, cuando ambos riñones actúan como presores–[117]. Sabemos, también, que dentro de un mismo país, los niveles de colesterol, mortalidad y morbilidad tras un episodio agudo son peores en las clases desfavorecidas [134], que, asimismo, no tienen acceso de forma adecuada a la adopción de hábitos saludables desde un punto de vista vascular. Por tanto, es fundamental que el médico adopte actitudes vigorosas, e incluso beligerantes, contra el FR (p. ej., en la lucha contra el tabaquismo) y para concienciar al paciente que una gran parte del peso de la enfermedad y de su ulterior evolución recaen sobre él.

El cálculo de riesgo específico para cada enfermo se hace de forma indivi-

dualizada mediante tablas multientrada y debe ajustarse por sexo y edad según las recomendaciones de la AHA y la ESC (Asociación Americana de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología). Hoy día, la mejor forma de calcularlo es *on-line*, mediante el acceso a cualquiera de las páginas que, mantenidas por organismos oficiales, sociedades científicas de especialidades y particulares, permiten un libre acceso. La más validada es <http://www.riskscore.org.uk>, del Departamento de Epidemiología y Salud Poblacional de la Escuela de Higiene y Medicina de Londres. El cálculo que establece esta página web se basa en ocho estudios multicéntricos aleatorizados en Europa y EE.UU. (Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials: INDIANA) con datos de 47.088 pacientes y empleando un modelo multivariante de Cox. Los ítems valorados son: edad, sexo, presión sistólica, colesterol total, creatinina sérica, tabaquismo,

diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, historia de ictus y de cardiopatía isquémica previa. Con este modelo de predicción se puede implicar mejor al paciente en el tratamiento de su enfermedad; se le explica que, con un valor de riesgo de 10, 20, 30, 40, 50 o 60, tiene una probabilidad de, por ejemplo, fallecer a los 5 años del 0,1, 0,3, 0,8, 2,3, 6,1 o 15,6%, respectivamente [135].

En la tabla VIII se recogen los objetivos de control en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica sobre los estándares de la OMS y la AHA [136].

Conclusiones

Por lo que a la arteriosclerosis en general se refiere y a la enfermedad vascular periférica, sólo tomaremos como conclusiones aquellos asertos que gozan de evidencias demostradas:

- La arteriosclerosis es uno de los mayores y más graves problemas sanitarios actuales; de ella, además, ignoramos todavía gran parte de su etiopatogenia.
- El marcador de riesgo más relacionado con la evolución postoperatoria de CAD, en la región FP, es la edad (nivel de evidencia I).
- El tabaco ocupa el primer puesto como FR vascular (nivel de evidencia I). La aparición de lesiones FP aumenta cuando se asocian tabaquismo y obesidad (nivel de evidencia II). Dejar de fumar para un paciente que recibe un
- puente o una ATP, en el sector FP, es una recomendación de grado A.
- La HTA se potencia cuando se combina con diabetes, obesidad, hiperlipemia y edad avanzada (nivel de evidencia II). La diabetes posee especificidad topográfica por la arteria femoral profunda y las tibiales (nivel de evidencia I).
- La pauta que asocia dieta, ejercicio y estatinas es la más eficaz para el control de dislipemias (grado de recomendación A).
- El uso de estatinas en prevención secundaria reducirá el riesgo de sufrir un episodio vascular mayor en, al menos, una cuarta parte de los enfermos –y en un tercio si consideramos a los pacientes de alto riesgo– (nivel de evidencia I). Asimismo, puede ser incluso beneficioso en grupos que hasta ahora no se consideraban de forma clara (mujeres, mayores de 70 años y pacientes con niveles de LDL <100 mg/100 mL) (nivel de evidencia II).
- La pentoxifilina es un buen fármaco en el control sintomático de la claudicación (nivel de evidencia I).
- La hiperagregabilidad plaquetaria es un factor de gran importancia en el mantenimiento de la permeabilidad FP y distal (nivel de evidencia II), lo que justifica la antiagregación en la cirugía de este nivel.
- El ejercicio programado y controlado es una recomendación A para los enfermos con claudicación intermitente.

Bibliografía

1. World Health Organization. Lipid-lowering agents: where is the evidence of increasing survival? WHO Drug Information 1994; 8: 204-6.
2. URL: <http://www.searterioesclerosis.org>.
3. Comité de Expertos para el Documento de Consenso sobre Aterotrombosis. Documento de Consenso sobre Aterotrombosis. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis 1998; 10 (Supl 2).
4. Gil-Peralta A, López-Pousa S. Epidemiología. In Martí-Vilalta JL, ed. Enfermedades vasculares cerebrales. Barcelona: Prous; 1993. p. 1523.
5. Garandillas A, Galán I. Epidemiología de las enfermedades vasculares en la Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública N.º 30. Madrid: Consejería de Sanidad y Servicios Sociales; 1995. p. 9-16.
6. Encuesta de morbilidad hospitalaria. 1989. Madrid: INE; 1992.
7. Grupo de Trabajo de Patología Vascular de la Societat Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria. Prevención secundaria del infarto de miocardio en atención primaria. Valencia; 2002.
8. Aspectos epidemiológicos de las arteriopatías periféricas. In Estevan-Solano JM, ed. Arte-riopatías periféricas. Barcelona: J. Uriach; 1992.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis –an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
10. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. In Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 441-61.
11. Steinberg D. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation* 1987; 76: 508-14.
12. Steinberg D. Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol* 1995; 369: 39-48.
13. Fuster V, Badimón L, Badimón JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery diseases and the acute coronary syndromes (I). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
14. Gupta S, Camm J. Chronic infection in the etiology of atherosclerosis. *Clin Cardiol* 1997; 20: 829-36.
15. Ridker P. Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good is the clinical evidence. *Circulation* 1998; 97: 1671-4.
16. Álvarez de Sotomayor M, Herrera MD, Pérez-Guerrero C, Marhuenda E. Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la arteriosclerosis. *Ars Pharmaceutica* 1999; 40: 217-31.
17. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation* 1991; 84: 1420-5.
18. Parthasarathy S, Streinbretcher UP, Barnett J, Witzum JL, Steinberg D. Essential role of phospholipase A2 activity in endothelial cell-induced modification of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 3000-4.
19. Cox DA, Cohen ML. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 3-19.
20. Aviram M, Maor I. Phospholipase D-modified low density lipoproteins is taken up by macrophages at increased rate. A possible role for phosphatidic acid. *J Clin Invest* 1994; 91: 1942-52.
21. Heinecke JW. Is lipid peroxidation relevant to atherogenesis? *J Clin Invest* 1999; 104: 135-6.
22. Holvoet P, Collen D. Oxidized lipoproteins in atherosclerosis and thrombosis. *FASEB J* 1994; 8: 1279-84.
23. Bui MN, Sack MN, Moutsatsos G, Lu DY, Katz P, McCown R, et al. Autoantibody titers to oxidized lipoproteins in patients with coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1996; 131: 663-7.
24. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
25. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung A, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-93.
26. Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Lüsher TF. Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary artery: role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1991; 83: 2012-20.
27. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial dependent relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-8.
28. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, Hahn AWA, Werner A, Lüsher TC. Oxidized low density lipoprotein induce mRNA expression and release of endothelin from human and

- porcine endothelium. *Circ Res* 1992; 70: 1191-7.
29. Galle J, Bassenge E, Busse R. Oxidized low density lipoproteins potentiate vasoconstrictions to various agonists by direct interaction with vascular smooth muscle. *Circ Res* 1990; 66: 1287-93.
 30. Fuster V. Coronary artery disease: a clinical pathological correlation. In Fuster V, ed. *Syndromes of atherosclerosis*. Monograph series of the American Heart Association. New York: Futura Publishing; 1996, p. 1-15.
 31. Muntaner JA, Lucardi HL, Altman R. Atherosclerosis: ¿por qué es una enfermedad inflamatoria? *Rev Fed Arg Cardiol* 1999; 28: 201-16.
 32. Ridker P. Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good is the clinical evidence. *Circulation* 1998; 89: 2462-78.
 33. Koenig W, Sund M, Frölich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle aged men: results from the MONICA, Augsburg cohort study, 1984-1992. *Circulation* 1997; 96 (Suppl 1): 1-99.
 34. Folsom A, Wu K, Rosamond W, Sharret A, Chambliss L. Hemostatic factors and incidence of coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study (Abstract). *Circulation* 1996; 93: 622.
 35. Ernst E, Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Int Med* 1993; 118: 963-5.
 36. Biasucci L, Vitelli A, Liuzzo G. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874-7.
 37. Nieto F, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick JL, Comstock GW, et al. Cohort study cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 992-7.
 38. Libby P, Egon D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095-103.
 39. Ridker P, Hennekens C, Stampfer M, Wang F. Prospective study on herpes simplex virus, cytomegalovirus and the future risk of myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 98: 2796-9.
 40. Metha J, Saldeen T, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1217-25.
 41. Linholt JS, Vammen S, Lind I, Fasting H, Hennenberg E. The progression of lower limb atherosclerosis is associated with IgA-antibodies against *Chlamydia pneumoniae*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 527-9.
 42. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infection in coronary heart disease. Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
 43. Davidson M, Kuo CC, Middaugh J, et al. Confirmed previous infection with *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1998; 98: 2796-9.
 44. Stewart CP. The influence of smoking on the level of lower limb amputation. *Prosthet Orthot Int* 1987; 11: 113-6.
 45. Ros E, Fernández F. La enfermedad vascular periférica: cuándo y cómo un tratamiento conservador. *Cardiovascular Risk Factors* 2002; 11.
 46. Ros E, Fernández F, Linares JP. Control de los factores de riesgo. In Cairols MA, ed. *Reintervenciones del sector femoropoplíteo y distal*. Barcelona; 2000.
 47. Cacoub P, Godeau P. Risk factors for atherosclerotic aortoiliac occlusive disease. *Ann Vasc Surg* 1993; 7: 394-405.
 48. Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press; 1984. p. 381.
 49. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs. The Framingham study. *JAMA* 1972; 221: 661-6.
 50. Hopkins PN, Williams RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1981; 40: 1-52.
 51. Gabriel R, Alonso M, Bermejo F, Muñiz J, López I, Suárez C, et al. Proyecto EPICARDIAN (Estudio Epidemiológico sobre Enfermedades y Factores de Riesgo Vasculares en ancianos españoles). Diseño, métodos y resultados preliminares. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996; 31: 327-34.
 52. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 4-51.
 53. Criqui MH, Fronek A, Barret-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 510-5.
 54. Zusman RM, Chesebro JH, Connerota A, et al. Antiplatelet therapy in the prevention of ischemic vascular events: literature review and evidence-based guidelines for drug selection. *Clin Cardiol* 1992; 22: 559-73.
 55. Dormandy JA, Murray GD. The fate of clau-

- dicant: a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 131-3.
56. Juergens JL, Barker NW, Hines EA. Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation* 1960; 21: 188-95.
57. Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, Whitehouse WM, Graham LM, Lindenauer M, et al. Intermittent claudication. Current results of nonoperative management. *Arch Surg* 1984; 119: 430-6.
58. Willens SL, Plair CM. Cigarette smoking and atherosclerosis. *Science* 1962; 138: 975-7.
59. Sackett DL, Gibson RW, Bross IDJ, et al. Relation between aortic atherosclerosis and the use of cigarettes and alcohol. *New Engl J Med* 1968; 279: 1413-20.
60. Stewart CP. The influence of smoking on the level of lower limb amputation. *Prosthet Orthot Int* 1987; 11: 113-6.
61. Mainard F, Auget JL, Vest P, Madec Y. Comparative study of risk factors in patients undergoing coronary or femoropopliteal artery bypass grafting. *Br Heart J* 1994; 72: 542-7.
62. Myers KA, King RB, Scott D. The effect of smoking on the late patency of arterial reconstructions in the legs. *Br J Surg* 1978; 65: 261-7.
63. Dale WA, Lewis MR. Experimental arterial patch graft. *J Cardiovasc Surg* 1965; 6: 24-9.
64. Ameli FM, Stein CB, Aro RN, et al. The effect of postoperative smoking on femoropopliteal bypass grafts. *Ann Vasc Surg* 1989; 1: 20-5.
65. Wiseman S, Kenchington G, Dain R, et al. Influence of smoking and plasma factors on patency of femoropopliteal vein grafts. *Br Med J* 1989; 299: 643-6.
66. Second Joint Task Force of European and others Societies on Coronary Prevention. Prevention on coronary artery disease in clinical. Practice Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
67. Grupo de Trabajo de Tratamiento del Tabaquismo del Área de Tabaquismo de la SEPAR. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 499-506.
68. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals: a guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. *Thorax* 1998; 53: 1-19.
69. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 1999.
70. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation (Cochrane Review). In The Cochrane Library. Issue 1. Oxford: Update Software; 1999.
71. Fuller J, Stevens LK, Chaturvedi N, Holloway JF. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus (Cochrane Review). In The Cochrane Library. Issue 1. Oxford: Update Software; 1999.
72. Murlow C, Lan J, Cornell J, Brand M. Antihypertensive drug therapy in the elderly (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 1999.
73. Brand M, Mulrow CD, Chiquette E, et al. Weight-reduction through dieting for control of hypertension in adults (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 1999.
74. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetics' individuals. *Diabetes Care* 1983; 6: 87-91.
75. LoGerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetics. *N Engl J Med* 1984; 311: 1615-9.
76. Members of the Working Group on Hypertension in Diabetes. Statement on hypertension in diabetes. 1987.
77. Assman G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713-24.
78. McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic Data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 1989; 3: 273-7.
79. Silbert S, Zazelee H. Prognosis in atherosclerotic peripheral vascular disease. *J Am Med Assoc* 1958; 166: 1816-21.
80. Schadt DC, Hines EA, Juergens JL, et al. Chronic atherosclerotic occlusion of the femoral artery. *J Am Med Soc* 1961; 175: 934-40.
81. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-6.
82. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication and risk of cardiovascular events. The Framingham study. *Diabetes* 1989; 38: 504-9.
83. Usitupa MJ, Niskanen LH, Siiton O, et al. Five-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation* 1990; 82: 27-36.
84. Bierman E. Aterosclerosis y otras formas de arteriosclerosis. In *Principios de Medicina Interna Harrison. Sección 2. Trastornos del*

- sistema vascular. 12 ed. McGraw-Hill; p. 1149-59.
85. Strandness DE, Priest RE, Gibbons E. Combined clinical and pathologic study of diabetic and non-diabetic peripheral arterial disease. *Diabetes* 1964; 13: 366-72.
 86. Wirsing P, Andriopoulos A, Botticher R. Arterial reconstructions of the lower limbs in diabetics and nondiabetics. *J Mal Vasc* 1986; 11: 185-9.
 87. Gil-Extremera B, Maldonado MA, Ruiz LF, et al. Hipolipemiantes. In Ros-Díe E, ed. Novedades farmacológicas en las vasculopatías. Barcelona: Uriach; 1998. p. 319-27.
 88. Rubba P, Riccardi G, Pauciullo P, et al. Different localization of early arterial lesions in insulin-dependent diabetes mellitus and in familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1989; 38: 962-6.
 89. McConathy WJ, Alaupovic P, Woolcock N, et al. Lipids and apolipoprotein profiles in men with aneurysmal and stenosis aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1989; 3: 511-4.
 90. Barndt R, Blankenhorn DH, Crawford DW, et al. Regression and progression of early femoral atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. *Ann Intern Med* 1977; 86: 139-46.
 91. Cermená R, Ros E, Gómez GJ, et al. Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España. Documento oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989; 1: 1-9.
 92. Bruekert E, Giral P. Triglycerides et hémostase. *Sang Throm Vais* 1990; 2: 197-202.
 93. Yui Y, Aoyama T, Morishita H, et al. Serum prostacyclin stabilizing factors is identical to apolipoprotein. *A J Clin Invest* 1988; 82: 803-7.
 94. Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering pharmacotherapy for lower limb atherosclerosis. (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2001.
 95. Assmann G, Lewis B, Mancini M, Paoletti R, Schettler G. Estrategia para la prevención de la cardiopatía isquémica. Directrices acordadas por la Sociedad Europea de Aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 1987; 40: 8-9.
 96. Ramírez TM, Suárez A, Gómez LC, Mir A, Ros-Díe E, et al. Effect of extra-virgin olive oil and fish-oil supplementation on plasma lipids and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative alteration in free-living Spanish male patients with peripheral vascular disease. *Clinical Nutrition* 1999; 18: 167-74.
 97. Ramírez TM, Urbano G, López J, Ros-Díe E, et al. Lifestyle changes in free-living patients with peripheral vascular disease (Fontaine stage II) related to plasma and LDL lipid composition: a 15 month follow-up study. *Clinical Nutrition* 1999; 18: 281-9.
 98. Ramírez TM, López J, Suárez A, Ros-Díe E, et al. Olive oil and fish oil enriched diets modify plasma lipids and susceptibility of LDL to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr* 1999; 82: 31-9.
 99. Ramírez TM, Urbano G, López J, Ros-Díe E, et al. Extra-virgin olive oil increases the resistance of LDL to oxidation more than refined olive oil in free-living men with peripheral vascular disease. *J Nutr* 1999; 129: 2177-83.
 100. Saad EM, Kaplan S, el Massry S, et al. Platelet aggregometry can accurately predict failure of externally supported knitted Dacron femoropopliteal bypass graft. *J Vasc Surg* 1993; 18: 587-94.
 101. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocystinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
 102. Samaan S, Crawford MH. Estrogen and cardiovascular function after menopause. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1303-410.
 103. Price JF, Leng GC. Steroid sex hormones for lower limb atherosclerosis (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 1999.
 104. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristic and quality of life in obese coronary patients. *Am J Cardiol* 1997; 79: 397-401.
 105. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 1999.
 106. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
 107. Manttari M, Tankanen L, Alikoski T, Manninen V. Alcohol and coronary heart disease, the roles of HDL-cholesterol and smoking. *J Intern Med* 1997; 241: 157-63.
 108. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Intern Med* 1996; 178: 613-7.
 109. Saikku P, Leinonen M, Matila K, et al. Serologic evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-6.

110. Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS, et al. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1995; 92: 3397-400.
111. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Galtmire JR, Pepys MB, for the European Concerted action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in unstable and stable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
112. Gutiérrez J, Linares JP, López C, Rodríguez M, Ros E, Piérola G, et al. *Chlamydia pneumoniae* DNA in the arterial wall of patients with peripheral vascular disease. *Infection* 2001; 29: 196-200.
113. Pearson TA, Fuster V. Executive seminary. 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factors management with the hazard for coronary disease events. *JACC* 1996; 27: 961-3.
114. Rodríguez-Artalejo F. Evidencia científica en la toma de decisiones: factores de riesgo cardiovasculares clásicos y emergentes. Ponencia al XI congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Granada; 2000.
115. TASC Working Group-Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31: S1-296.
116. Prevention, detection, evaluation and treatment of hypertension. The Sixth Report of the Joint National Committee. National Institutes of Health-National Heart, Lung and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Programme. *Indian Heart J* 1999; 51: 381-96.
117. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonist, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
118. Valentine JR, Grayburn PA, Vega GL, Grudy M. Lp(a) lipoprotein is an independent, discriminating risk factor for premature atherosclerosis among white men. *Arch Intern Med* 1994; 154: 801-6.
119. Salonen R, Nyssö K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J, et al. KAPS: a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerosis progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-64.
120. Shepherd J. Statins: is there a need for alternative or adjunctive therapy? *Br Heart J* 1995; 74: 13.
121. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
122. Antiplatelet Trialist Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988; 296: 320-31.
123. Jepson RG, Kleijnen J, Leng GC. Garlic for peripheral arterial occlusive disease. In The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2001.
124. Kleijnen J, Mackerras D. Vitamin E for intermittent claudication. In The Cochrane Library. Issue 1. Oxford: Update Software; 2001.
125. Ferrari P, Clerici G, Gussoni G, Nazzari M. Defibrotide versus placebo in the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis. *Drug Investigation* 1994; 7: 157-60.
126. Fuster V. Curso Magistral UIMP: La aterotrombosis: de la genética a la salud o la enfermedad. Santander; 2000.
127. Goldman L, Cook H. The decline in ischaemic heart disease mortality rates. *Ann Int Med* 1984; 101: 825-32.
128. Superko HR, Desmond DA, De Santos VV, et al. Blood cholesterol treatment attitudes of community physicians. A major problem. *Am Heart J* 1998; 116: 849-55.
129. Oldridge N, Furlong W, Feeny D, Torrance G, Guyatt G, Crowe J, et al. Economic evaluation of cardiac rehabilitation soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 154-61.
130. Maroto JM, de Pablo JC, Moya JL, et al. Rehabilitación del paciente coronario. *Rev Lat Cardiol* 1988; 9 (Suppl 1): 81-7.
131. De Velasco JA, Cosín J, López JL, et al, en nombre del equipo de investigadores del estudio PREVESE. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 4000-15.
132. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Nieszen L, Tomijima N, Rodgers A, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003; 361: 717-25.
133. Rodgers A, Neal B. Less salt does not necessarily mean less taste. *Lancet* 1999; 353: 1332.
134. Marmot M, Shipley M, Brunner E, Hemingway H. Relative contribution of early life and adult socio-economic factors to adult morbidity in the Whitehall II study. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 301-7.

135. Pocock SJ, McCormack V, Guyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP, on behalf of the INDIANA project steering committee. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 75-81.
136. Redactores de Fisterra. Guía de infarto agudo de miocardio. URL: www.fisterra.com/guías2/. Fecha última consulta: 15.03.2003.

ATEROSCLEROSIS, FACTORES DE RIESGO VASCULAR Y PREVENCIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Resumen. La primera causa de muerte en el mundo (sobre todo en el desarrollado) es la aterosclerosis en sus distintas vertientes (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y síndromes de isquemia crónica periférica). Su tratamiento se debe basar en una mejor comprensión de su etiología, mecanismos patogénicos y evolución, así como en un conocimiento actualizado de los factores de riesgo vascular y la posibilidad de modificarlos, para evitar su aparición (prevención primaria) o su evolución (prevención secundaria). [ANGIOLOGÍA 2003; 55: S47-78]

Palabras clave. Apoptosis. Aterosclerosis. Cardiopatía isquémica. Endotelio. Enfermedad cerebrovascular. Estatinas. Isquemia crónica. LDLox. Prevención primaria y secundaria.

ATEROSCLEROSE, FACTORES DE RISCO VASCULAR E PREVENÇÃO DA CARDIOPATIA ISQUÉMICA

Resumo. A primeira causa de morte no mundo (sobre tudo no mundo desenvolvido) é a aterosclerose nas suas distintas vertentes (cardiopatia isquémica, doença vascular cerebral e síndromas de isquemia crónica periférica.). O seu tratamento deve basear-se numa melhor compreensão da sua etiologia, mecanismos patogénicos e sua evolução, assim como num conhecimento actualizado dos factores de risco vascular e a possibilidade de modificá-los, para evitar o seu aparecimento (prevenção primária) ou a sua evolução (prevenção secundária). [ANGIOLOGÍA 2003; 55: S47-78]

Palavras chave. Apoptose. Aterosclerose. Cardiopatia isquémica. Endotélio. Doença vascular cerebral. Estatinas. Doença crónica. LDLox. Prevenção primária e secundária.