

Pasado, presente y futuro del riesgo vascular

Jaime Merino, José Miguel Seguí y Philip Wikmann Jorgensen

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de San Juan. Alicante. España.

Actualmente, la sociedad está preocupada por los posibles efectos del cambio climático. En el ámbito médico, asistimos a algo de trascendencia similar o mayor y que, a diferencia de aquél, afecta ya a la generación actual. Tiene que ver con el modelo social de vida en los países occidentales, el cual condiciona la aparición de una serie de enfermedades: en el terreno orgánico, son las afecciones relacionadas con el riesgo vascular o los tumores malignos, y en el ámbito psíquico, el estrés, la ansiedad y la depresión. A continuación, se tratará el riesgo vascular, y las reflexiones se orientarán a lo que ha sido su inicio, desarrollo y previsible futuro.

El pasado del riesgo vascular

Sin duda, es el comienzo de una bella historia. Se inició en la década de 1950 en Estados Unidos, cuando, superadas las grandes guerras, se disponía de algunos antibióticos para curar las infecciones, por entonces una gran lacra social, y se comprobó la existencia de una auténtica epidemia de enfermedad coronaria. Se conocía que su sustrato, la arteriosclerosis, era una enfermedad degenerativa crónica e irreversible del adulto, pero sorprende su presencia en las autopsias de soldados americanos jóvenes muertos en la guerra de Corea, y no está presente en japoneses jóvenes muertos por accidente.

Es imprescindible aclarar el porqué de esa epidemia y los cambios en el patrón de afectación de la arteriosclerosis. Para ello, se ponen en marcha los grandes estudios que van a permitir conocer,

por un lado, los llamados factores de riesgo (Estudio Framingham) y la importancia que tiene la ingesta dietética de grasas saturadas en los valores plasmáticos de colesterol, y de éstos en la mortalidad coronaria (Estudio 7 países).

El momento presente

Actualmente, nuestro conocimiento acerca del riesgo vascular se podría calificar como una situación de grandes esfuerzos y logros aceptables. Su contenido sería el siguiente (en ellos siempre hay luces y sombras).

1. Entendemos mejor la arteriosclerosis y la patogenia de sus complicaciones. Son situaciones en las que hay luces evidentes, ya que los conceptos iniciales han cambiado y la enfermedad se entiende como: un proceso inflamatorio, reversible; que no tiene que ver con trombos que se pegan en la pared del vaso y en el que se reconoce el papel de ciertos lípidos; que puede iniciarse pronto, si otros factores inducen cambios en el endotelio, con inflamación crónica y estrés oxidativo, que lo hacen disfuncional o lo dañan estructuralmente. Pero también se afecta la adventicia y hay neovascularización en los *vasa vasorum*. Ahora comprendemos mejor las fases que experimentan las lesiones, los factores que se implican y favorecen sus complicaciones; también sabemos de la importancia que tiene su estructura, el papel que desempeñan las lipoproteínas y la función patógena de las placas pequeñas (tabla 1). También se ha avanzado en desarrollar técnicas que permiten un diagnóstico más temprano de las lesiones, fundamentalmente de imagen (eco de esfuerzo, pruebas de perfusión miocárdica, tomografía computarizada vascular ultrarrápida, resonancia magnética vascular o test de funcionalidad endotelial).

Sabemos más acerca del papel que ciertos genes tienen en su origen y desarrollo, y también que en la mayoría de los casos son factores ambientales

Correspondencia: Dr. J. Merino.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de San Juan.
Carretera de Alicante a Valencia, nacional 332.
03550 San Juan de Alicante. Alicante. España.
Correo electrónico: jmerino@umh.es

Recibido el 7 de mayo de 2008 y aceptado el 17 de septiembre de 2008.

los que se implican. Todo nos dice que el modelo social que tenemos, nuestro modo de vida, nos está llevando a una epidemia de esta enfermedad.

A la vez, las sombras del proceso son grandes: la mayor es que no hemos evitado que las enfermedades cardiovasculares sean la primera causa de muerte por enfermedad de los países occidentales; que se diagnostiquen sólo cuando la enfermedad se ha complicado, y, tal vez, nos equivocamos con las metas, ya que luchamos por evitar las complicaciones, no que la arteriosclerosis surja, y necesitamos aumentar nuestro conocimiento acerca de los factores implicados en la aparición de las complicaciones vasculares de tipo trombótico.

2. Hemos ampliado la lista de factores de riesgo que favorecen la enfermedad. A los factores de riesgo clásicos, se añadieron los emergentes, y la lista crece sin límite prácticamente a diario. Como contrapunto, desconocemos la importancia o peso real de muchos de ellos, en ocasiones su valoración es compleja o inexistente, desconocemos el punto de corte en el que el riesgo aparece y, otras veces, no disponemos de medidas sencillas que permitan modificarlos. Incluso los denominamos mal, ya que no son cardiovasculares, sino vasculares, y mejor de daño arterial. Pero lo más negativo de estos hallazgos es que el hecho que conocemos su existencia no significa que los detectemos, y menos aún que los controlemos de forma adecuada. En este punto, nuestra situación en cuanto a resultados es pobre (estudios Euroaspire, Aspire, Prevese, Controlpres, Hispalipid, etc.).

Por otra parte, hemos ignorado algunos factores de riesgo importantes, como sería la obesidad, ya reconocida como factor en el Estudio de Framingham, que no podría valorarse, por entenderse que condicionaba otros factores de riesgo, así como el papel patógeno de los triglicéridos. Una vez reconocido el papel patógeno de éstos, los medimos únicamente en ayunas, cuando es probable que su efecto patógeno mayor pueda realizarse en el posprandio, situación en la que pasamos muchas horas al día. Nos faltan buenos marcadores para identificar el riesgo trombótico, que serían claves para afrontar sus complicaciones (tabla 2).

En este sentido, el hallazgo y la difusión del concepto del síndrome metabólico tiene un interés clínico innegable, fundamentalmente porque ofrece una visión unitaria de un paciente con riesgo de arteriosclerosis, que estaba siendo troceado entre las diferentes enfermedades o factores que presentaba, probablemente a partir de la práctica clínica realizada por especialidades médicas y por las sociedades científicas, basadas en esas especialidades.

Tabla 1. Factores implicados en la patogenia de las complicaciones vasculares

De la coagulación plasmática
Aumento de los valores de fibrinógeno
Aumento de los valores de factor VII
Aumento de los valores de factor VIII coagulante
Aumento de los valores de factor XII activado
Aumento de los valores de factor XIII
De la fibrinólisis
Aumento de los valores de inhibidor del activador de plasminógeno 1
Aumento de los valores de tPA
Del endotelio
Alteración de la vasodilatación inducida por el flujo
Disminución de la producción de óxido nítrico y PgI2
Aumento de los valores de factor von Willebrand
De las plaquetas
Hiperactividad expresada con aumento de la proteína cinasa P13
Expresión mayor de moléculas de adhesión
Liberación aumentada de beta trombomodulina, factor 4 plaquetario o tromboxano A ₂
Aumento del turnover plaquetario

Tabla 2. Posibles marcadores del riesgo trombótico

Proteína C de alta sensibilidad
Valores de fibrinógeno
Valores de inhibidor del activador de plasminógeno 1
Ligando soluble de CD 14
Valores de adiponectina
Interleucina 18
Valores de metaloproteinasa 8
Proteína 8-14 relacionada con la mieloide
Tiempos de formación de trombina o de fibrina
Valores de factor tisular
Valores de dímero D

3. Un tercer avance es haber elaborado tablas de valoración del riesgo vascular. Su existencia ha sido una gran aportación, ya que ha iniciado lo que podíamos denominar *medicina anticipativa* y ha reforzado la idea de la necesidad de valorar globalmente al paciente. Disponer de ellas permite, incluso en el individuo sintomático y a partir de bases probabilísticas, medir la posibilidad de que presente una complicación de este tipo, o incluso muera por ello.

Su contrapartida, sus sombras, son que, en muchas ocasiones, se habla de tablas que no miden lo mismo, e incluso que se usan sin saber qué miden. Recordemos que la tabla de las sociedades europeas o la de Anderson miden el riesgo coronario total; la de ATP3, el riesgo de tener infarto; la de la Organización Mundial de la Salud valora el riesgo vascular en general, y la SCORE, el riesgo de muer-

te cardiovascular. Por otra parte, estas tablas se generaron a partir del estudio de poblaciones específicas y su extrapolación de un colectivo a otro puede ser compleja. Algunos autores hablan de que lo que realmente importa es el riesgo absoluto, no el relativo. Por otra parte, recordemos que las tablas, en ocasiones, transforman variables continuas en dicotómicas, lo que introduce un sesgo importante. Un varón joven, con presión arterial normal alta y el resto de los factores a un punto del valor de corte, no tendría riesgo, ¿es realmente así? Si el interés científico de las tablas es incuestionable, puede discutirse su aplicabilidad: sin duda, son demasiadas y los médicos prácticos no disponen de tiempo para tomar la presión, ¿lo tienen para calcular el riesgo individual? Las tablas elaboradas se refieren al riesgo de presentar complicaciones a largo plazo. La predicción a corto plazo probablemente pasa por definir el umbral de riesgo trombótico y precisa de disponer de marcadores que lo definan, terreno en el que se precisan avances (tabla 3).

4. Otro ámbito de progreso ha sido la elaboración de guías de práctica clínica por parte de las sociedades científicas, las cuales ayudan al clínico a disminuir la incertidumbre en el momento de tomar decisiones en la práctica clínica. Son muy formativas, han favorecido que estas enfermedades se conozcan mejor y, con ello, a detectar, diagnosticar y tratar de modo más correcto a los pacientes. Como contrapartida, estas guías son excesivas. Todos conocemos la existencia de varias para cada circunstancia: la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus, etc.; curiosamente, falta la única que sería precisa, una guía unitaria de tratamiento global del riesgo vascular. Sin duda, detrás de ello hay intereses particulares.

También en este punto hay sombras: *a)* especialmente, la mala implementación que tienen en general las guías (muchos estudios lo demuestran; para citar uno de español, está el Jade); *b)* hay un gran desajuste entre su publicación y su implementación, como por ejemplo el retraso que hay en la utilización de estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica (estudios Aspire, Cardioaspire), y *c)* en otras ocasiones las guías ofrecen información contradictoria: si se sigue una guía determinada, habría que tratar a un número de pacientes, a veces sustancialmente distinto, que si se usa otra y, además, los que se deben tratar no son los mismos. Los criterios de una guía de 2007 son diferentes de una de 2003; sin duda, expresan el avance de los conocimientos y también indican qué se hacía mal (estudios de relación entre guías). Hay que confe-

sar que se entiende mal por qué los criterios de actuación son diferentes en prevención primaria respecto a secundaria.

Pensando en el médico práctico, que no tiene tiempo para atender al paciente, uno duda si no se podría simplificar el mensaje: ante cualquier paciente, se deben valorar todos los factores de riesgo conocidos que sea posible estudiar, e intentar llevarlos todos a lo que consideramos grado óptimo; lo difícil es explicar cómo hacerlo: utilizando todas las medidas disponibles, higiénicas, de hábito o farmacológicas, del modo más sensato posible. El médico verá hasta dónde tiene que llegar y cómo debe tratar a su paciente, en particular (tabla 3).

5. Otro logro es el hecho de disponer de una definición mejor de los puntos de corte que definen el inicio del riesgo o de su control. Hay que confesar que son cambiantes, con lo que también lo hacen las prevalencias del proceso y su control.

Ya se ha señalado que transformar variables continuas (nivel o cifras de los distintos factores) en dicotómicas o categorías (niveles de riesgo) puede implicar errores. Lo mismo sucede con los criterios de valoración: en general, el riesgo se ha definido a partir de la posibilidad de aparición de complicaciones arteriales. Parece que estamos varios pasos por detrás de lo deseable: no deberíamos evitar la complicación, sino el desarrollo o la progresión de la arteriosclerosis. Las dificultades de medirlos de forma sencilla hacen que hoy día nos parezca inalcanzable.

Cada vez se produce más información de que lo que llamamos cifras límite, como presiones normales altas, situaciones extremas, etc., las cuales llevan implícito un riesgo, aunque nos obcecamos en medir si implican más mortalidad o complicaciones. La función de los médicos es cambiar la muerte. El hipertenso ya no muere de elevación de la presión arterial, lo hace de insuficiencia cardíaca. En el futuro, nos implicaremos no en que no mue-

Tabla 3. Limitaciones de las guías de riesgo vascular

Son demasiadas y a veces ofrecen informaciones contradictorias entre sí
Hay retrasos en su aplicación y se emplean de forma insuficiente
Se basan en tablas que calculan el riesgo de aplicabilidad discutible en nuestros pacientes
Esas tablas valoran el riesgo relativo y a plazo largo
Para calcularlo, han transformado variables continuas en dicotómicas, lo que puede implicar errores
Esas tablas buscan evitar las complicaciones del proceso, no evitar que éste se inicie
Faltaría una guía única del riesgo vascular global

ra de ictus o infarto, sino que trataremos de evitar variables intermedias, como por ejemplo la disfunción endotelial, la microalbuminuria, etc., lo cual exigirá otras cifras para definir la normalidad o el control.

De hecho, las diferentes guías que se publican disminuyen los puntos de corte que definen el riesgo, y lo mismo sucede con el nivel de control para subpoblaciones específicas: pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal, etc. (guías para hipertensión arterial o dislipemia, estudio HOT). Pero seguimos aceptando cifras de "normalidad", que sin duda lo son para la sociedad occidental, pero posiblemente no para situaciones más saludables. Los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en el recién nacido, razas primitivas o mamíferos que no desarrollan arteriosclerosis son llamativamente inferiores a las admitidas como normales en los adultos occidentales. Además, algunos estudios demuestran que el receptor de Goldstein y Brown de las células para metabolizar el colesterol funciona mejor con valores inferiores. Podemos considerar las cifras de hipertensión arterial para la asociación con diabetes mellitus o insuficiencia renal, o el cLDL en casos de prevención primaria. Es entendible la reticencia. El resultado sería que prácticamente casi todo el mundo en las sociedades occidentales estaría enfermo, y necesitaríamos medicamentos. La primera parte es real, pero no la segunda. Lo que sí se precisa es un nuevo modelo de sociedad que modifique hábitos y evite el riesgo vascular. Y su logro supera a los profesionales sanitarios.

6. También debe considerarse un avance disponer de más y mejores conocimientos, así como una posibilidad mejor de valorar actualmente las diferentes enfermedades que se incluyen en el riesgo vascular. Aquí las aportaciones podrían ser casi infinitas: las técnicas para el diagnóstico de la arteriosclerosis o sus complicaciones han mejorado; conocemos mejor cómo evaluar a un hipertenso, a un diabético, etc., así como sospechar la posibilidad de secundarismos o valorar una lesión de órganos diana. En este terreno, los avances han sido muchos: sabemos en qué medida una unidad de masa corporal incrementa los factores implicados en el riesgo vascular del individuo; qué factores de riesgo se asocian a la obesidad de tipo central; los beneficios del control intensivo de la glucemia; el efecto de determinados fármacos para controlar la nefropatía diabética y disminuir la mortalidad por esta causa; la importancia del control óptimo de la presión arterial o de la glucemia, etc. La lista sería muy larga. También tenemos información sobre

disponibilidad, valor pronóstico y coste de diferentes marcadores del daño vascular.

Todo esto son luces evidentes en el conocimiento y el tratamiento de las enfermedades, pero el capítulo no está exento de sombras. Alguien dice que el conocimiento del hombre va llenando la esfera, que crece, y lo que se ignora son su superficie, que cada vez es mayor. El diagnóstico temprano de la arteriosclerosis es una quimera y no tenemos predictores de la trombosis en un tiempo breve (tabla 2). De hecho, desde hace más de 60 años morimos de esas complicaciones, y a ellas se incorporan los países que abandonan la pobreza.

7. Un avance importante ha sido disponer de mejores fármacos y normas para su uso. La cronoterapia, los conceptos pico-valle, son de interés para el control de muchos de los factores de riesgo. También lo es saber que la lista de fármacos efectivos para el control de la presión arterial, de la colesterolemia, la glucemia o el exceso de peso progresan de forma constante (antirrenina, inhibidores endocannabinoides, integrinas, inhibidores del receptor IIb-IIIa, etc.). Pero en ellos encontramos también limitaciones: su efecto suele ser poco duradero, en muchos casos su eficacia queda limitada a horas; suelen tener muy poca especificidad, y es probable que por posibles efectos secundarios estemos desechando fármacos, los cuales se podrían rescatar si conociéramos el mapa genético de los pacientes en los que estarían contraindicados y, al contrario, podríamos mejorar el beneficio de alguno de ellos si supiéramos en qué fenotipos son más efectivos.

En el tratamiento farmacológico, se produce toxicidad, además de comportar un coste elevado y, a veces, es difícil demostrar su eficacia y seguridad. Recordemos que la medicina basada en la evidencia planteaba que los ensayos clínicos realizados con muestra suficiente al azar, en los que se conservaban todos los criterios propios, permitían demostrar el beneficio de la intervención. Hoy sabemos que un ensayo de estas características puede demostrar una verdad científica y otro de igual calidad, una verdad contraria. Esto ha llevado a la utilización de metaanálisis, con los infinitos problemas que conlleva mezclar colectivos y metodologías diferentes. Cada vez más, los estudios poscomercialización son importantes y ello supone un esfuerzo y un coste adicional muy elevado para la investigación.

Finalmente, y en este terreno, hay que señalar el interés que ha tenido conocer la importancia del cumplimiento de las indicaciones terapéuticas. Sabemos que el beneficio potencial de cualquier actuación puede perderse si el cumplimiento no es

adecuado. Se reconoce que es fácil cuantificarlo: se han elaborado técnicas de detección y se han señalado medidas para corregirlo. Se plantea la necesidad y la utilidad de implementar intervenciones de tipo diferente (educativo, conductual), y se ha demostrado la necesidad de que las actuaciones sean múltiples y reiteradas. Pero el resultado real es que el grado de cumplimiento de las diferentes formas de indicación terapéutica es muy bajo. No hemos sistematizado su evaluación, quizás por desconocimiento o limitación en el tiempo disponible, y, en general, asistimos a una complejidad terapéutica que favorece el exceso de gasto, de efectos secundarios y de mal cumplimiento.

El futuro del riesgo vascular

Se indica la necesidad de un cambio. El problema tiene una magnitud epidémica. El diagnóstico de los factores implicados es fácil y disponemos de sistemas de valoración y de control adecuados, pero los resultados respecto a su control no son los deseables. Debemos pensar que únicamente los médicos no podemos resolverlo. Estamos ante una bañera en la que el grifo de entrada es superior al de salida. La solución no pasa por más médicos, más centros sanitarios, más medicamentos o más intervenciones agresivas. Es preciso cambiar. Recordemos que para que el cambio sea posible, éste debe ser sensato, aceptable, factible y evaluable. Pero sin duda se impone.

Prochaska y Di Clemente tuvieron la sagacidad de plantear las fases por las que se debe transitar hasta que se consolida el cambio. Precontemplación, contemplación, acción y mantenimiento. En nuestra sociedad occidental, muchos de sus habitantes están en la fase de precontemplación. ¡Ojalá que los médicos seamos capaces de actuar de catalizadores para que se produzca un cambio social! Reiteramos que el cambio no puede limitarse en la esfera sanitaria. No se resuelve con más recursos,

más técnicas o fármacos mejores. Sin duda, se precisa un nuevo modelo de práctica médica y, para ello, un nuevo modelo de médico. Pero no se limita a ello. Se precisa un cambio de carácter social; probablemente tiene que ver con la cultura del ser frente a la cultura del tener, poniendo límites al consumismo y al derroche en todos los términos, así como acordar lo que antes se llamaban virtudes o valores y hoy, fortalezas. Hay que crear la necesidad de un nuevo modelo educativo en la sociedad, que integre formación y actuaciones conducentes a un modelo dietético distinto, a un mundo con más actividad física y con menos tóxicos. Ello exige una cultura orientada al tiempo libre, a los ambientes de las ciudades, a la fabricación de alimentos, etc.

Alguien planteó que hoy estamos en el lugar en el que nuestros pensamientos nos han traído, mañana estaremos donde nuestros pensamientos de hoy nos lleven y, sin duda, dentro de unos años seremos el resultado de nuestros pensamientos de hoy. Ya que el pensamiento de hoy es el futuro, ojalá que seamos capaces de hacerlo bien.

Bibliografía general

- American Diabetes Association. Standards of Medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care*. 2008;31:S12-S52.
- De Jager J, Dekker JM, Kooy A, Kostense PJ, Nijjels G, Heine RJ, et al. Endothelial dysfunction and low grade inflammation explain much of the excess cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes. The Hoorn study. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol*. 2006;26:1086-93.
- Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262:157-72.
- Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2293-300.
- Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chemistry*. 2008;54:24-38.
- Vidula H, Tian L, Liu K, Criqui MH, Ferrucci L, Pearce WH, et al. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near term mortality in patients with peripheral arterial disease. A cohort study. *Ann Intern Med*. 2008;148:85-93.
- Wolgrum S, Jensen KS, Lias JK. Endothelium-dependent effect of statins. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol*. 2003;23:2729-36.