

## Placa y paciente vulnerable *versus* endotelio y paciente vulnerable Una hipótesis y una propuesta

NESTOR A. PEREZ BALIÑO, OSVALDO MASOLI

Un hecho que acompaña invariablemente al desarrollo social es la mayor expectativa de vida, el envejecimiento de la población, la prevalencia de enfermedades degenerativas y el avance en el conocimiento y la tecnología.

En estas consideraciones podemos agregar sin equivocarnos que el desarrollo en el tratamiento de la enfermedad coronaria, la diabetes y la hipertensión arterial reducirán aún más la mortalidad de estas patologías.

Sin embargo, la mayor sobrevida del paciente enfermo se traducirá en un incremento de prevalencia, reinternaciones y mortalidad por insuficiencia cardíaca, con mayor gasto en salud.

Desde 1979 a 1998 la muerte por insuficiencia cardíaca se incrementó el 135%. El riesgo de esta patología aumentó en forma dramática con la edad, 10 de cada 1.000 personas sobre los 65 años.

Sin duda, la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular produce beneficios tanto en mantener la salud como en mejorar el pronóstico, disminuir la utilización de procedimientos más costosos y las internaciones, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la mortalidad cardiovascular, primera causa en los países occidentales.

Con el avance del conocimiento sobre la aterosclerosis podemos incorporar una hipótesis de trabajo:

*“Partir de los nuevos conceptos fisiopatológicos precoces y no sólo de los datos epidemiológicos permitirá obtener la mejor estrategia y algoritmos de diagnóstico y tratamiento en las enfermedades degenerativas, especialmente en la cardiovascular como la principal epidemia de este siglo.”*

¿Qué significado y cuál es la implicación de partir de la fisiopatología y no sólo de la epidemiología para definir las acciones?

Este concepto permitirá detectar precozmente las poblaciones que deberán realizar prevención primaria pero dentro de estos pacientes se podrán identificar aquellos de mayor riesgo, en quienes la enfermedad se evidenciará en forma muy precoz a través de hallazgos fisiopatológicos que los definirá como “*pacientes vulnerables*” y que deberán realizar prevención secundaria a pesar de que aún no presenten manifestaciones clínicas.

En atención a este nuevo paradigma, a manera de modelo podemos desarrollar un pensamiento estratégico para atender la salud de la población y re-

trasar lo máximo posible los eventos que produce la aterosclerosis coronaria.

Nuestro desafío será entonces evitar o postergar la enfermedad, para esto deberemos encontrar *algoritmos integradores de detección y pronóstico*, que nos permitan seleccionar los pacientes vulnerables, considerando aquellos que aún no tienen evidencias clínicas de enfermedad pero con alta probabilidad de desarrollarla en los próximos 10 años.

Varios trabajos experimentales han demostrado que la integridad funcional del endotelio ejerce un efecto antiaterosclerótico y antitrombótico potente y este concepto es un aporte de mucho peso para pensar en detener o prolongar la aparición de lesiones ateroscleróticas.

En 1986, Ludmer (1) describió el efecto paradójico de la acetilcolina al mostrar vasoconstricción durante su administración intracoronaria, lo cual sugería que este efecto justamente era provocado por la *disfunción endotelial*, que acompaña la disminución del óxido nítrico (NO).

Furchgott, Zawadzki e Ignaro recibieron el Premio Nobel por el descubrimiento del NO y el papel obligatorio de las células del endotelio en la relajación del músculo liso arterial por acetilcolina. (2)

Nuestro grupo comenzó a trabajar en 1995 en disfunción endotelial y estudios de perfusión miocárdica, que publicamos en el *Journal of Nuclear Cardiology* de abril de 2000. (3) Las conclusiones de este trabajo señalaron que las imágenes de perfusión con MIBI Tc99m fueron capaces de identificar la respuesta positiva a la acetilcolina intracoronaria en la disfunción endotelial de arterias angiográficamente normales.

Otros autores mostraron la capacidad de estudiar en forma no invasiva la disfunción endotelial con plestimografía, nitroglicerina, Doppler y perfusión miocárdica.

En 1987 publicamos nuestra experiencia (4) en el análisis de la respuesta de la FE y la motilidad parietal mediante ventriculografía radioisotópica, durante el ejercicio, la hiperventilación y la prueba de frío en un grupo control, otro de coronarios probados y un tercer grupo con clínica de angina vasoespástica.

Observamos que en la población normal y en aquellos con clínica de angina vasoespástica el esfuerzo no producía alteraciones isquémicas de la función ventricular izquierda, en tanto que sí se evidenciaba en el grupo de coronarios.

La prueba de frío produjo alteraciones de la motilidad y la FE en el 70% del grupo con angina vasoespástica pero también en el 30% de los coronarios. La hiperventilación sólo fue positiva en aquellos con vasoespasmo. Es decir que un porcentaje importante de pacientes coronarios tenían respuesta anormal al ejercicio y a la prueba de frío.

En aquellos años aún no contábamos con el concepto clínico actual de la disfunción endotelial y su relación con el óxido nítrico ni los estudios fisiopatológicos sobre la prueba de frío. Un análisis retrospectivo de este trabajo muestra que esta respuesta es la que hoy conocemos como disfunción endotelial.

Un año después, Nabel y colaboradores (5) publicaron un trabajo sobre la vasodilatación de las arterias coronarias normales con la prueba de frío y la respuesta de vasoconstricción en aquellas con lesiones obstructivas significativas o irregularidades. La respuesta era similar a la observada con la acetilcolina.

Estos autores describieron que la acción de la prueba de frío en la vasodilatación estaba mediada en las células endoteliales por los receptores alfa 2 y en las células musculares lisas por los receptores beta 2 y la vasoconstricción por los alfa 1.

La pregunta inmediata que debemos contestar es ¿cuál es la implicación clínica si se observa hipoperfusión transitoria (isquemia) durante la prueba de frío?, considerando que la arteria coronaria que irriga ese territorio puede tener o no obstrucciones significativas.

En primer lugar debemos reconocer que estamos analizando la respuesta del tono vascular o, como denominamos actualmente, el componente de disfunción endotelial.

Este comportamiento anormal del tono vascular estaría relacionado con el funcionamiento anormal del endotelio por aterosclerosis aun en estadios tempranos con escasas alteraciones morfológicas y, por lo tanto, aquellos individuos en quienes lo detectemos tendrían una incidencia mayor de eventos coronarios.

Esta hipótesis de trabajo indujo experiencias que sostienen fuertemente este concepto; una de las publicaciones más recientes fue la de Schachinger y colaboradores. (6) Estos autores analizaron la incidencia de eventos coronarios en una población estudiada con acetilcolina intracoronaria y prueba de frío y a la que siguieron durante una media de 3,2 años. Observaron que la prueba de frío fue aun algo más específica que la acetilcolina para separar a quienes no tuvieron eventos con un alto valor predictivo negativo.

Suwaidi y colaboradores, (7) en el seguimiento de largo plazo de pacientes con enfermedad coronaria leve y disfunción endotelial, demostraron que los cambios del flujo coronario con la acetilcolina tenían una relación estrecha con los eventos.

Con las pruebas de disfunción endotelial estamos trabajando en la detección temprana de la enfermedad aun cuando el endotelio puede estar libre de alteraciones morfológicas macroscópicas.

Si quedara establecida esta hipótesis, estas pruebas deberían incorporarse a la rutina de estudios cardiológicos, en un escalón anterior a la prueba de esfuerzo electrocardiográfica, la cual nos ofrece información diagnóstica y pronóstica más tardía cuando la enfermedad ya está establecida.

El mensaje de los últimos estudios con estatinas señala que existen pacientes con niveles normales de colesterol en los cuales es posible prevenir un evento coronario si fueran tratados con fármacos. La información parece hoy lo suficientemente fuerte como para inducir el tratamiento en aquellos con factores de riesgo que impliquen un 20% o más de eventos a 10 años de acuerdo con las tablas de Framingham y con el ATPIII.

Nuestro objetivo ahora debería ser, en poblaciones con riesgo moderado, la detección de cuáles son los *pacientes vulnerables* que se beneficiarían con tratamiento que retrase la aparición de la enfermedad o impida su progresión.

Aún no contamos con el estudio o batería de estudios que nos permitan hacer con seguridad esta selección.

El análisis de la tecnología apropiada en relación con el avance del conocimiento fisiopatológico siempre será dinámico; hoy puede estar en la disfunción endotelial el elemento diagnóstico funcional más precoz y mañana en evitar, por ejemplo, la apoptosis de los macrófagos en la progresión de la placa aterosclerótica o el hallazgo genético.

Es imprescindible discutir en este momento el concepto *placa y paciente vulnerable versus endotelio y paciente vulnerable*. Enunciaremos la diferencia como núcleo de la discusión de esta hipótesis de trabajo:

El concepto de la definición de paciente vulnerable originalmente corresponde a descripciones fisiopatológicas de la evolución de la placa aterosclerótica de la arteria coronaria.

Se definen así los pacientes que reúnen factores de la pared arterial, de la sangre y del flujo, con placa vulnerable, que se asocian con otros factores como hipercoagulabilidad, isquemia, arritmias, por lo cual tienen un riesgo aumentado de mortalidad por aterotrombosis, síndromes coronarios agudos o accidente cerebrovascular (*stroke*). Por lo tanto, corresponde a una descripción de mecanismos de la enfermedad ya instalada en la pared arterial, pero además significa recurrir a técnicas de identificación invasivas o no invasivas como termografía, resonancia, tomografía de múltiples cortes, etc., costosas y tardías para el concepto de atención primaria.

En forma didáctica podríamos decir que ahora buscamos la información de la pared entre el endotelio y el músculo liso que cuanto más precoz y reversible sea mayor impacto tendrá en la prevención.

Con este análisis proponemos una nueva definición de *paciente vulnerable*, partiendo de la evaluación del endotelio y no de la placa. La presencia de

disfunción del endotelio será el marcador de vulnerabilidad; por supuesto que si el avance del conocimiento permite en un futuro analizar otra variable más precoz, sensible y específica deberá redefinirse al paciente vulnerable.

Proponemos entonces la siguiente definición:

Paciente sin manifestaciones espontáneas o inducidas de isquemia por enfermedad coronaria, cuyos factores de riesgo de acuerdo con Framingham lo estratifican en:

**Tipo I** (riesgo alto): probabilidad de eventos igual o mayor del 20% a diez años y/o equivalentes de enfermedad coronaria (diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad periférica).

**Tipo II** (riesgo bajo o moderado): probabilidad de eventos menor del 20% a diez años, con valores límites de LDL y/o HDL y/o accidente cerebrovascular y/o antecedentes familiares directos y/o presencia de marcadores inflamatorios y/o hipercoagulabilidad y/o factores miocárdicos.

**Tipo IIa:** con disfunción endotelial.

**Tipo IIb:** sin disfunción endotelial.

Esta clasificación lleva implícitas una definición y una conducta terapéutica.

La definición del paciente vulnerable parte de los factores de riesgo y del análisis funcional del endotelio, es muy estricta y limita esta nomenclatura sólo a quienes tienen diferentes grados de riesgo de eventos pero que aún no habían presentado ninguna manifestación clínica, espontánea o inducida de enfermedad cardiovascular.

La presencia de alteraciones funcionales del endotelio seleccionaría aquellos pacientes de riesgo moderado de acuerdo con Framingham con valores límite de colesterol, HDL o LDL u otros factores no considerados en la clasificación, pero que ya tienen evidencias funcionales tempranas de la enfermedad y deberían recibir ya tratamiento farmacológico además de los cambios de hábito para el control de los factores de riesgo (tipo II a).

Quienes ya presentan evidencias clínicas escapan de esta clasificación, que analiza *endotelio y paciente vulnerable* y serán referidos como pacientes con en-

fermedad coronaria; ya en ese estadio el concepto de *placa y paciente vulnerable* adquiere entonces mayor relevancia para la selección del tratamiento.

Hemos fracasado aún en trasladar los avances en el conocimiento científico y el desarrollo tecnológico a una organización que nos permita un impacto sanitario para impedir o retrasar la aparición de la enfermedad cardiovascular y esto es un problema grave no sólo nuestro sino de la humanidad. (8)

Hasta el momento progresamos solamente en la medicina reparadora, pero la epidemia cardiovascular continúa con igual incidencia de aparición. La utilización racional de los recursos y la universalidad de la accesibilidad dependen de la capacidad de organización de un sistema preventivo precoz en la fase preclínica. Esta u otras muchas propuestas serán el desafío de los próximos años.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, ET AL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
3. Masoli O, Pérez Baliño NA, Sabate D, Jalon J, Meretta A, Cragnolino D, et al. Effect of endothelial dysfunction on regional perfusion in myocardial territories supplied by normal and diseased vessels in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2000;7:199-204.
4. Pérez Baliño NA, Sosa Liprandi A, Masoli O, Molteni S, Rizzo T, Garrido M, et al. Usefulness of radionuclide ventriculography in assessment of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1987;59:552-8.
5. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988;77:43-52.
6. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
7. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
8. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, Mensah GA, Lenfant C. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 2002; 106:1602-5.