

Tema de actualidad

Aterosclerosis: trascendencia, fisiopatogenia, profilaxis

ALBERTO ACHAVAL
JORGE GARCIA PINNA
Departamento de Angiología,
Hospital Privado (Córdoba).

Texto de la conferencia pronunciada con motivo de la inauguración de la Sede del Distrito Regional Córdoba de la Sociedad Argentina de Cardiología (4 de junio de 1982).

Recibido para su publicación 9/1982
Aceptado 12/1982

I) TRASCENDENCIA

La aterosclerosis puede ser calificada como la enfermedad más peligrosa para nuestra civilización. Las estadísticas se repiten, con aterradoramente monotonía, en todos los países industrializados. En ellos, alrededor de la mitad de las muertes son producidas por enfermedades del aparato circulatorio, correspondiendo poco menos del 10% a los accidentes vasculares cerebrales y aproximadamente el 40% a cardiopatías. Para considerar estas cifras con adecuada perspectiva, debe tenerse en cuenta que las enfermedades neoplásicas sólo causan el 20% del total de muertes en los mismos países.¹

La singular importancia de la aterosclerosis queda demostrada si se considera que es responsable por 7 de cada 10 accidentes vasculares cerebrales y por 8 de cada 10 muertes por enfermedad cardíaca. Este panorama se ensombrece notablemente si se tiene en cuenta que muchas de estas muertes ocurren en personas relativamente jóvenes; por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica el 12% de las muertes por enfermedad coronaria ocurre en personas de edad inferior a los 65 años.

Las cifras de mortalidad demuestran que la situación es muy grave. Lo que la hace verdaderamente catastrófica es la morbilidad causada por la aterosclerosis.² Alrededor del 5% de la población adulta padece enfermedad coronaria. El 60% de los enfermos tiene menos de 65 años, vale decir están en la etapa productiva de sus vidas. A ello se podría agregar que una de cada cien personas ha sobrevivido a un infarto encefálico.^{1,3} Finalmente, se debe tener en cuenta la morbimortalidad causada por otras localizaciones viscerales, y por las localizaciones periféricas de la enfermedad sobre las que hay menos estadísticas.

Las complicaciones de la aterosclerosis tienen devastadoras consecuencias, tanto físicas como emocionales, para quienes las padecen y para sus familiares. Las pérdidas económicas derivadas de trabajo no realizado, y las inversiones requeridas por el tratamiento y la rehabilitación de tales pacientes llegan a sumas que desafían la imaginación.

II) FISIOPATOGENIA

Nuestros conocimientos acerca de la misma han sido adquiridos por medio de diversos métodos de investigación, entre los que cabe destacar los siguientes: 1) estudios patológicos en personas de diferentes razas, edades, sexos y hábitos; 2) producción experimental

Dirección postal:
Hospital Privado
Av. Naciones Unidas 346
Barrio Parque Vélez Sársfield
(5016) Córdoba
Argentina

de la enfermedad en animales por medio de manipulaciones dietéticas, hormonales y farmacológicas; 3) estudios epidemiológicos prolongados.

No nos es posible resumir aquí la evidencia más significativa emergente de tales investigaciones. Nos limitaremos a subrayar algunos conceptos que consideramos de fundamental importancia.

A) Se debe aceptar que la aterosclerosis comienza en la niñez, y que sus lesiones progresan a través de varios estadios antes de hacerse clínicamente evidente en la edad media de la vida. Los datos proporcionados por estudios de tanta envergadura como el International Atherosclerosis Project,⁴ y los realizados en soldados norteamericanos muertos en Corea⁵ y en Vietnam,⁶ dejan pocas dudas al respecto.

B) Se sabe que injurias de muy diversa naturaleza —físicas, químicas o metabólicas— son capaces de producir lesiones arteriales que evolucionan luego de manera similar, hasta llegar a formar placas ateromatosas. Por ello no debe producir sorpresa que estudios epidemiológicos longitudinales hayan podido demostrar una estrecha asociación entre diversas características de las poblaciones investigadas y un riesgo elevado de padecer una misma enfermedad, la aterosclerosis. Tales características han sido denominadas factores de riesgo.^{7,8,9} Los más importantes son —aunque no necesariamente en este orden— el tabaquismo, la hipertensión arterial, las hiperlipoproteinemias y la diabetes. De menos importancia son la obesidad, la vida sedentaria, perturbaciones emocionales como la ansiedad, y minusvalías genéticamente determinadas.

La fisiopatogenia de la enfermedad parece ser bien explicada por la hipótesis multifactorial.³ Ella postula que habitualmente la aterosclerosis es causada por uno o más de estos factores, actuando simultánea o sucesivamente, en mutua potenciación.

La conocida predominancia de las lesiones ateromatosas en ciertos lechos vasculares —como el coronario— y en determinadas localizaciones de todos los lechos vasculares —como bifurcaciones, rulos o angulaciones— se explica por factores hemodinámicos que sensibilizan tales áreas arteriales al efecto sistémico nocivo de los

factores de riesgo.¹⁰

De lo dicho se deduce que varios de los factores estrechamente asociados con la génesis de la aterosclerosis pueden estar presentes ya en la niñez. El reconocimiento de este hecho posibilita la implementación de medidas profilácticas cuando pueden ser realmente eficaces, en la primera y segunda décadas de la vida,^{11,12,13,14,15} sin esperar a que las lesiones vasculares estén ya bien constituidas, como ocurre con frecuencia a partir de la tercera o cuarta décadas.

III) HIPERLIPOPROTEINEMIAS EN LA GENESIS DE LA ATEROSCLEROSIS

Los factores de riesgo se encuentran asociados con el desarrollo precoz de la enfermedad con una frecuencia que no puede ser explicada por las leyes del azar. Para algunos de ellos la fuerza de la asociación es tal que induce a sospechar la existencia de una relación causal.

Sin embargo, se debe reconocer que una asociación, por estrecha que sea, no establece por sí sola una relación de causa a efecto. Afortunadamente, desde la publicación del informe oficial del gobierno norteamericano sobre "Tabaco y salud"¹⁶ disponemos de criterios claros para evaluar si una asociación epidemiológica refleja o no una relación de causa a efecto. Ellos son:

- 1) Fuerza de la asociación entre dos variables.
- 2) Fluctuación gradual de la magnitud de una de ellas en función de las fluctuaciones de la otra.
- 3) Una secuencia temporal apropiada entre la aparición de la probable causa y del posible efecto.
- 4) Reproducibilidad de la asociación en estudios independientes.
- 5) Independencia de la asociación entre dos variables, documentada por medio de técnicas estadísticas que permiten apreciar el valor residual de dicha asociación después de eliminar la influencia de otras variables, que podrían estar influyendo a la primera: paralelamente y en el mismo sentido.
- 6) Capacidad de predecir la prevalencia de uno de los términos de la asociación en una población determinada, cuando se conoce la prevalencia de la otra.
- 7) Coherencia de la asociación demostrada por medio de técnicas epidemiológicas, con evidencia obtenida por medio de otras aproximaciones al problema, tal como la clínica o la experimental.

La evaluación desapasionada de la evidencia epidemiológica, experimental y clínica, a la luz de los citados criterios, permite aceptar fundadamente que la asociación observada entre hiperlipoproteinemias y aterosclerosis se debe a una relación de causa a efecto.^{17,18,19}

Hasta hace aproximadamente diez años nadie osaba dudar, por lo menos públicamente, acerca de dicha relación etiológica. Se suponía, quizás ingenuamente, que el tratamiento de las hiperlipoproteinemias permitiría llevar a cabo una eficaz profilaxis de la aterosclerosis, y modificar favorablemente la historia natural de la enfermedad, aun cuando ya hubieran aparecido complicaciones de la misma.

Pero poco a poco comenzaron a oírse voces diferentes, que se hicieron cada vez más numerosas y ocasionalmente más estridentes. Algunas pertenecían a investigadores honestos, que ejercían su legítimo derecho a la duda sistemática. Otras, lamentablemente, se dejaron llevar por la pasión o fueron motivadas quizás por otros intereses. Se encendió así una polémica que todavía perdura.^{20,21,22}

El panorama se ha visto considerablemente ensombrecido por dos factores que no pueden ser ignorados: el primero es la agresiva propaganda —no siempre veraz— de quienes venden medicamentos supuestamente eficaces para la profilaxis y/o la terapéutica de la aterosclerosis y de sus complicaciones. El segundo es la falta de conocimientos actualizados acerca del problema, padecida por muchos médicos, que les impide discriminar entre las verdades, las verdades a medias, y las casi mentiras, que les son presentadas con fines de promoción comercial.

Por desgracia, las primeras víctimas de tal estado de cosas han sido quienes deben llevar a cabo la profilaxis y tratamiento de la aterosclerosis y los portadores actuales o potenciales de la misma. Los primeros, por la confusión en que se han visto sumidos, y los segundos por los errores cometidos a causa de dicha confusión.

Como una primera aproximación al esclarecimiento del problema diré que existen lipoproteínas maléficas y benéficas. En la Tabla 1 se resume la nomenclatura derivada de técnicas que utilizan la ultracentrifugación y la electrofo-

resis así como el estado metabólico caracterizado por su incremento según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.²³

Durante los últimos años se ha prestado mucha atención a las lipoproteínas de elevada densidad (HDL), de movilidad electroforética alfa, por haberse demostrado que su concentración plasmática está inversamente relacionada con el riesgo de padecer enfermedad coronaria.^{33,34,35}

Se ha propuesto que dichas lipoproteínas ejercerían su efecto beneficioso funcionando como aceptoras del colesterol presente en exceso en diferentes localizaciones, trasladándolo al hígado para su ulterior excreción en la bilis como tal, o previa transformación en ácidos biliares.^{36,37} La conocida relación inversa entre la concentración de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomícrones y pre-beta) por una parte, y las HDL por la otra, sugirió que estas últimas podrían estar relacionadas también con el metabolismo de dichos lípidos. Ello ha demostrado ser así.³⁸

La fuerza de la asociación inversa entre la concentración de HDL y las manifestaciones clínicas de aterosclerosis precoz es de tal magnitud que permite extraer algunas conclusiones: 1) el estudio metabólico de un paciente no puede ser considerado completo si no se ha estimado la concentración de HDL; 2) todas aquellas circunstancias asociadas con un incremento en la concentración de HDL deben ser consideradas potencialmente beneficiosas, y aquellas asociadas con su decremento, como potencialmente dañinas.

IV) PROFILAXIS

A) *Profilaxis primaria*

De lo anterior se deduce que la detección precoz de pacientes portadores de un incremento en la concentración de lipoproteínas "maléficas" y/o un decremento en la concentración de las "benéficas", permitiría el tratamiento de dichas aberraciones metabólicas antes de que pudiesen causar daño arterial significativo. Esta es la llamada profilaxis primaria de la enfermedad, a través de la modificación de uno de los factores de riesgo. Tal modificación puede ser llevada a

cabo por medio de tratamientos dietéticos o farmacológicos.

Se han publicado hasta ahora tres estudios de profilaxis primaria por medio de modificaciones dietéticas.^{24,25,26} El número de pacientes tratados fue relativamente escaso, y el diseño experimental fue imperfecto, por lo que no se les puede atribuir mucho significado. Es lógico suponer que el efecto beneficioso observado en sujetos de edad tratados con dieta no fue debido a regresión de lesiones ateromatosas ni a una interrupción de su progresión (vida infra). En el supuesto caso de que dicho beneficio haya sido real, podría haberse debido a un mecanismo diferente de los citados, como podría ser una favorable alteración de los mecanismos hemostáticos,^{27,28} con disminución de complicaciones trombóticas.

Hasta ahora no se ha intentado evaluar en gran escala la eficacia de manipulaciones dietéticas en la profilaxis primaria de la aterosclerosis. Ello ha llevado a muchos médicos a una total pasividad, justificada con el argumento de que "no está probado que la dieta sea beneficiosa; por lo tanto, es lógico no hacer nada hasta que se lleve a cabo un estudio serio".

Este estudio probablemente nunca se lleve a cabo, por su enorme costo y por su duración, que seguramente excedería la expectativa de vida de los investigadores originales. Como ya se dijo, la evidencia circunstancial que incrimina a las lipoproteínas malélicas como causa de aterosclerosis es tan significativa que permite transferir la responsabilidad de demostrar su inocencia a quienes siguen ignorando dicha evidencia. Si ello es aceptado, y se tiene en cuenta la evidente inocuidad de tratamientos dietéticos razonables, no puede haber duda alguna acerca de la conveniencia de recomendarlos a todo portador de una hiperlipoproteinemia, en un intento de evitar, o por lo menos de postergar, las manifestaciones clínicas de la enfermedad arterial.

Las drogas que pueden ser utilizadas en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias pueden ser divididas en dos grandes grupos:

1) Aquellas que no se absorben, vale decir que no son transportadas desde la luz del intestino hacia la intimidad de los tejidos: en esta

categoría pueden ser incluidas las resinas (colestiramina, colestipol). Cuando se las maneja bien no tienen efectos secundarios importantes, pero no siempre son aceptadas, particularmente por personas de edad.

2) Drogas que son transportadas desde la luz del intestino hacia la intimidad de los tejidos, donde ejercen su efecto por mecanismos muchas veces desconocidos. Bien toleradas a corto plazo, su toxicidad potencial a largo plazo no ha sido todavía definida.

Hasta ahora se han completado dos estudios de prevención primaria que utilizaron clofibrato^{29,30} y está en marcha uno que evalúa el efecto de la colestiramina.³¹

En el estudio realizado en empleados de una compañía de aviación,²⁹ presentado al Congreso Mundial de Cardiología en 1978, los sujetos no fueron distribuidos al azar, y no fue doble ciego, por lo que no merece ser comentado.

La Organización Mundial de la Salud condujo un estudio multicéntrico entre los años 1965 y 1976 en Edinburgo, Praga y Budapest. Su magnitud puede definirse diciendo que a la fecha del último informe³⁰ se había llegado a los 150.000 años por hombres de observación. El clofibrato indujo una reducción promedio de 9% en la concentración de colesterol, y una reducción de 20% en la incidencia de infartos no fatales ($p < 0,005$). No se observó reducción en la incidencia de angor pectoris ni de infartos fatales. Pero; lo que es quizás más importante, hubo un exceso de mortalidad de 25% en el grupo tratado con clofibrato ($p < 0,01$), que estuvo distribuido entre múltiples causas. La explicación de esta aterrorizante observación no ha sido encontrada todavía.

En los Estados Unidos está en marcha un estudio acerca del efecto profiláctico de la colestiramina.³¹ Es conducido por las Lipid Research Clinics e incluye 12 centros, habiendo enrolado 3.810 hombres. La investigación durará siete años y no se esperan resultados antes de 1984.

Se puede resumir el estado actual de nuestros conocimientos acerca de la profilaxis primaria de la aterosclerosis por métodos farmacológicos diciendo que:

1) No contamos todavía con pruebas sólidas acerca de la eficacia de medicamentos relativa-

mente inocuos como las resinas.

2) No contamos con la certeza de la inocuidad de medicamentos eficaces como el clofibrato.

3) No sabemos si las demás drogas son o no inocuas, y no sabemos si son o no eficaces.

De nuevo en este caso, la falta de pruebas terminantes acerca de la eficacia de drogas relativamente inocuas no debe paralizarnos, ya que tal inacción podría privar a nuestros pacientes de un método profiláctico posiblemente eficaz. No encontramos razones válidas para no prescribir colestiramina a sujetos que no han sufrido una catástrofe vascular, pero que están predispuestos a ella por una hipercolesteremia resistente al tratamiento dietético, correctamente indicado y fielmente seguido por un lapso adecuado. La dextrotiroxina podría ser incluida en esta categoría pero puede ser prescrita solamente a sujetos sin síntomas ni signos de enfermedad cardíaca, prestando particular atención a las arritmias. Como precaución adicional, indicamos siempre una ergometría antes de considerar el uso de dextrotiroxina, y no la prescribimos si el citado estudio es anormal.

Antes de recomendar una droga para contribuir a la profilaxis de la aterosclerosis el médico debe poder contestar afirmativamente las siguientes preguntas: 1) ¿Se han agotado realmente todas las posibilidades del tratamiento dietético? 2) ¿Tiene el paciente una razonable expectativa de vida? 3) ¿Estoy dispuesto a insistir sobre el uso regular de este o de otros medicamentos durante el resto de la vida del paciente? 4) ¿Reúne el paciente las condiciones personales necesarias para someterse con fidelidad a un tratamiento farmacológico de duración indefinida? Si la contestación a cualquiera de estas preguntas es negativa, el medicamento no debe ser prescripto.

¿Existe alguna alternativa? Asumamos que la respuesta a las dos primeras preguntas haya sido afirmativa pero que cualquiera de las dos últimas haya sido contestada negativamente. Hace ya varios años Buchwald y colaboradores³² demostraron la eficacia de la exclusión quirúrgica del tercio distal del intestino delgado para reducir la concentración de colesterol en casos rebeldes. A primera vista el tratamiento quirúrgico puede

parecer excesivamente drástico, pero debe tenerse en cuenta que: 1) la mortalidad asociada con el procedimiento es casi nula, la morbilidad muy baja y los efectos secundarios infrecuentes y fácilmente controlables; 2) sus resultados beneficiosos se mantienen indefinidamente, requiriendo poca colaboración por parte del paciente, lo que contrasta con la elevada incidencia de fracasos por deserciones observada en pacientes sometidos a tratamientos dietéticos y farmacológicos prolongados.

No se puede dejar de incluir en la profilaxis primaria la normalización de la concentración de lipoproteínas "benéficas" o de elevada densidad (HDL). Nuevamente en este caso no se dispone de pruebas acerca de su eficacia, pero la reconocida inocuidad de los métodos disponibles nos induce a recomendarlos. Se sabe que la concentración de HDL disminuye en sujetos obesos, sedentarios, hipertriglicéridémicos, diabéticos y fumadores. No creemos que existan razones válidas para no recomendar que el peso descienda a lo normal, que se practiquen deportes y ejercicios físicos, que se deje de fumar y se controlen la hiperglucemia y la hipertriglicéridemia.

No se puede extrapolar lo dicho a las fluctuaciones en la concentración de lipoproteínas "benéficas" inducidas por drogas. Quienes comercializan un medicamento recientemente lanzado al mercado —el bezafibrato— ponen mucho énfasis en el incremento de la concentración de HDL causado por el mismo. Hay quienes han dejado de utilizar otro medicamento introducido poco antes —el probucol— porque disminuye la concentración de las apoproteínas A1 y A2, que son las principales proteínas de las HDL.^{39,40} Tales consideraciones no deben favorecer el uso de la primera droga en la profilaxis primaria de la aterosclerosis, ni deben alejarnos del uso de la segunda, porque nada se sabe acerca de su inocuidad a largo plazo. Creemos que dichos medicamentos, como los demás que son absorbidos, pueden ser utilizados en profilaxis primaria con extraordinaria precaución, en casos muy seleccionados, y solamente cuando se haya demostrado el fracaso tanto de la dieta como de medicamentos no absorbibles.

B) *Profilaxis secundaria*

Es la que se trata de implementar en pacientes que ya han sufrido una catástrofe vascular, modificando favorablemente uno o más de los factores de riesgo. Como en el caso de la profilaxis primaria, nos ocuparemos solamente de uno de ellos: los trastornos metabólicos que afectan las lipoproteínas plasmáticas.

Quien prescriba medidas terapéuticas con tal fin debe primero estar convencido de que lesiones ateromatosas bien constituidas pueden involucionar o que, por lo menos, su progresión puede ser detenida. Examinaremos primero la evidencia experimental de que se dispone al respecto y luego la evidencia clínica.

Se acepta que la información proporcionada por experimentos breves, realizados en animales muy diferentes del hombre, no puede ser extrapolada a la enfermedad tal como se presenta en el ser humano. Por lo tanto, no nos referiremos a ellos.

Investigaciones prolongadas, llevadas a cabo en primates alimentados con dietas aterogénicas, han permitido demostrar que, una vez eliminada la hiperlipoproteinemia experimental, lesiones ateromatosas bien constituidas pueden involucionar.^{42,43} Durante tal involución las placas ateromatosas pierden lípidos y aun hasta parte de su colágeno. Las lesiones viejas, fibrocalcíficas o ulceradas, no son afectadas. Es importante tener en cuenta que, al cesar la dieta experimental, el colesterol plasmático de los primates cae a sus niveles normales, que son inferiores a los habitualmente alcanzados en el ser humano aterosclerótico por una combinación de dieta y drogas.

Se ha investigado el efecto de otras medidas terapéuticas en la aterosclerosis experimental producida por dietas. Si ellas son continuadas, las drogas hipolipemizantes no son eficaces, pero la operación de Buchwald —exclusión del íleon terminal— lo es, ya que induce regresión de lesiones establecidas.⁴⁴

La posible regresión de la aterosclerosis en el ser humano fue sugerida por estudios necrópsicos realizados en sujetos que habían perdido mucho peso durante su enfermedad terminal⁴⁵ o que habían sido tratados con dosis elevadas de estrógenos.^{46,47} Cuando se los comparó con

controles adecuadamente seleccionados, en los primeros se observó una significativa reducción de lesiones, tanto coronarias como aórticas, mientras que en los segundos el beneficio estuvo limitado a las coronarias.

Estudios como los citados solamente pueden sugerir una hipótesis de trabajo que debe ser demostrada por otros medios, capaces de evaluar la evolución de lesiones individuales en sujetos sometidos a una u otra modalidad terapéutica. La angiografía seriada es el método más apropiado para tal fin, particularmente cuando es evaluada por medio de procedimientos densitométricos procesados por computación.⁴⁸ Al interpretar la evidencia proporcionada por angiografías seriadas se debe tener en cuenta que una "mejoría" puede ser debida a una o más de las siguientes causas: 1) verdadera regresión de las lesiones ateromatosas; 2) desaparición de espasmo arterial; 3) lisis de trombos murales.

La angiografía seriada ha permitido iniciar en seres humanos el estudio de la historia natural de la aterosclerosis, y el de las modificaciones que en ella pueden ser introducidas por diversos procedimientos terapéuticos. Si bien es mucho lo que queda por ser aprendido, se acepta que:

1) Entre el 50 y el 80% de pacientes cuyas coronarias estaban de moderada a severamente dañadas en la angiografía inicial mostraron una significativa progresión de las lesiones en un lapso de uno a dos años.^{49,50}

2) El empeoramiento de las lesiones fue más frecuente y severo en pacientes con hipercolesterolemia, mientras que la hipertrigliceridemia estuvo menos claramente relacionada con la progresión de la enfermedad.^{51,52}

3) Lesiones arteriales en miembros inferiores mostraron una sistemática tendencia a la progresión.⁵³

4) Nunca se observó regresión en pacientes que no hubieran sido tratados específicamente con tal fin.

Angiografías seriadas de arterias periféricas realizadas en pacientes sometidos a tratamientos con dieta y drogas han demostrado que en algunos casos hubo regresión de las lesiones, y que en muchos ellas no progresaron, a diferencia de los controles, en quienes la progresión fue la

regla. Los pacientes en quienes se operó una mayor reducción de las lipoproteínas maléficas mostraron los cambios más favorables.^{54,55}

Similares resultados han sido observados en arterias periféricas y coronarias de pacientes sometidos a la operación de Buchwald³² y a otros tratamientos drásticos como anastomosis portacava⁵⁶ y plasmaféresis crónica,⁵⁷ indicados con el fin de obtener reducciones duraderas de la concentración de colesterol en casos rebeldes a modalidades terapéuticas convencionales.

En otros estudios, arterias coronarias de pacientes tratados con dieta y drogas no mostraron regresión de lesiones, pero cuando el tratamiento produjo una reducción significativa de la concentración de colesterol plasmático, las lesiones se estabilizaron en la mayor parte de los casos, lo que representa una modificación muy favorable de la historia natural del proceso. Ello se ha demostrado en pacientes tratados con una resina (colestipol)⁵⁸ o con clofibrato y ácido nicotínico.⁵⁹

Si bien la evidencia presentada sugiere que la reducción de la concentración plasmática de lipoproteínas maléficas es útil para sujetos portadores de aterosclerosis sintomática, la demostración definitiva de su eficacia puede provenir solamente de estudios prospectivos bien diseñados, que documenten una significativa reducción tanto de la morbilidad como de la mortalidad de los grupos tratados. Veamos de qué evidencia se dispone.

La profilaxis secundaria del infarto de miocardio con dieta solamente no ha demostrado ser satisfactoria.⁶⁰ Ello no debe sorprendernos, ya que las reducciones en la concentración de lipoproteínas maléficas que se pueden obtener por este medio son casi siempre modestas.

El National Heart and Lung Institute de los Estados Unidos organizó el llamado Coronary Drug Project,⁶¹ ambicioso estudio de prevención secundaria que evaluó varios medicamentos. Incluyó 3.900 hombres seguidos durante un promedio de seis años. Fue éste un esfuerzo gigantesco, que sirvió para muy poco por estar mal concebido. No tiene mayor sentido dar drogas hipolipemizantes a sujetos que no tienen hiperlipoproteinemia, y cuya aterosclerosis coronaria se debió desarrollar a través de otros mecanis-

mos. El clofibrato produjo en este estudio una reducción promedio de sólo 6% en la concentración de colesterol, de 22% en la de los triglicéridos, y ningún beneficio con respecto a segundos accidentes coronarios. Por otra parte, su administración estuvo asociada a una notable serie de efectos secundarios, como arritmias, angor pectoris, claudicación intermitente, tromboembolismo venoso y litiasis biliar. Se conoce el mecanismo de este último efecto secundario, pero el de los demás constituye todavía una incógnita.⁶¹ En esta investigación el ácido nicotínico redujo la concentración de colesterol en un 10%, la de los triglicéridos en un 26% y disminuyó la incidencia de segundos infartos no fatales, aunque no alteró la mortalidad global. Su administración se asoció con un incremento en la incidencia de fibrilación auricular y de otras arritmias consideradas "benignas".

Los estudios llamados "inglés" y "escocés" de prevención secundaria, en los que se utilizó clofibrato, han sido sometidos a críticas demolidoras, por lo que no nos ocuparemos de ellos.^{62,63} Por el contrario, la investigación "sueca", de Carlson y colaboradores, es alentadora.⁶⁵ Diseñada de acuerdo con criterios estrictos, e impecablemente conducida, ha explorado el efecto de una gran reducción en la concentración de lipoproteínas maléficas por medio del uso combinado de clofibrato y de ácido nicotínico (1 g y 3 g por día respectivamente). Se estudiaron 558 sobrevivientes de un infarto de miocardio y se los siguió durante cinco años. Se demostró una significativa reducción en la recurrencia de infartos no fatales y una tendencia favorable en las muertes por enfermedad coronaria, aunque en este último caso las diferencias no llegaron a ser significativas. Tales hallazgos confirman los del Coronary Drug Project con respecto al ácido nicotínico.⁶¹

CONCLUSIONES

El tratamiento de la aterosclerosis y de sus complicaciones no es satisfactorio. La clave del éxito en la lucha contra esta enfermedad reside, por lo tanto, en una eficaz profilaxis. Ello probablemente pueda ser conseguido, en la gran mayoría de los casos, por medio de la detección precoz y

Tabla 1
Lipoproteínas

NOMENCLATURA		
Por técnicas de ultracentrifugación	Por técnicas electroforéticas	ESTADO METABOLICO CARACTERIZADO POR SU INCREMENTO
<u>LIPOPROTEINAS MALEFICAS</u>		
De muy baja densidad (VLDL)	Pre beta	HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO IV, II b (1), V (2)
De densidad intermedia (IDL)	Beta "ancha"	III
De baja densidad (LDL)	Beta	II a
<u>LIPOPROTEINAS BENEFICAS</u>		
De elevada densidad (HDL)	Alfa	HIPERALFALIPOPROTEINEMIA 1) Primaria: a) Genética b) Esporádica 2) Secundaria
1) Cuando están elevadas también las de baja densidad. 2) Cuando están elevados también los quilomicrones.		

eliminación de los factores de riesgo, antes de que se produzcan daños arteriales irreversibles.

Lesiones ateromatosas bien constituidas pueden ser encontradas con frecuencia antes de los veinte años de edad. Los factores de riesgo pueden ejercer su efecto deletéreo a partir de la primera década de la vida. De ello se deduce que el primer y más importante responsable por la profilaxis primaria de la aterosclerosis es el pediatra. Es necesario insistir sobre este concepto, ya que se trata de una situación poco común en las Ciencias Médicas: quien ocupa un lugar fundamental en la profilaxis de una enfermedad probablemente nunca vea un caso de la misma en su práctica profesional.

Por ello, quienes viven inmersos en las tragedias causadas por la aterosclerosis deben mantener un estrecho contacto con los pediatras con el fin de motivarlos sin cesar y de colaborar con ellos en las campañas de educación sanitaria que imprescindiblemente deben llevarse a cabo.

La detección precoz de los factores de riesgo en la población en general requeriría el examen de todos los niños en edad escolar. La eficiencia de tal catastro es debatible y su costo sería

astronómico. Una alternativa válida es la evaluación de niños y adolescentes sometidos a un riesgo elevado de padecer la enfermedad. En tal categoría deben ser incluidos los que fuman —desgraciadamente cada vez más numerosos— y los familiares en primer grado de pacientes afectados por aterosclerosis precoz, diabetes, hipertensión e hiperlipoproteinemias.

Lo dicho indica claramente cuál es la indelegable responsabilidad del médico que diagnostica aterosclerosis precoz o que detecta la presencia de uno de los factores de riesgo: junto con el tratamiento del caso índice, debe llevar a cabo un catastro entre todos los familiares en primer grado, y especialmente entre los niños, con el fin de detectar portadores de angiopatías asintomáticas, o la presencia de los factores de riesgo en sujetos todavía indemnes. Identificados tales casos, el médico debe asumir la responsabilidad de su tratamiento, y si ello no le fuera posible, debe referirlos a quien esté en condiciones de hacerlo.

Cuando un factor de riesgo sea identificado, es preciso investigar la presencia de los demás para erradicarlos simultáneamente, ya que se

potencian mutuamente. No se debe escatimar esfuerzos con el fin de corregir las hiperlipoproteinemias por medio de dietas adecuadas. El tratamiento dietético, fielmente seguido durante un lapso prudencial puede ser eficaz o no. Si no lo fuera, se deben considerar medidas complementarias tales como: 1) el uso de drogas no absorbibles como las resinas; 2) el uso de dextrotiroxina en sujetos sin evidencia de enfermedad coronaria o de arritmias y con ergometría negativa; 3) el procedimiento quirúrgico sugerido por Buchwald; 4) por fin, en casos cuidadosamente seleccionados, se puede considerar la prescripción de otros medicamentos, bajo estricta supervisión.

Queda por considerar la conducta que debe adoptarse frente a un paciente hiperlipoproteínico ya sintomático, y que puede haber sufrido una catástrofe vascular como un infarto de miocardio. Es obvio que no debe fumar, y que tratamientos convencionales deben ser prescritos para la obesidad, la diabetes y la hipertensión, si estuvieran presentes.

El tratamiento de la hiperlipoproteinemia dependerá del pronóstico del sujeto. No tiene sentido prescribir dieta y drogas a un paciente de 75 años, o con enfermedad de tres vasos, o con un aneurisma inoperable de ventrículo. Pero si el estado general del sujeto fuera bueno, y si el pronóstico de su cardiopatía fuera favorable, puede ser beneficioso prescribir una agresiva terapéutica, destinada a reducir a un mínimo la concentración de lipoproteínas malélicas, y a normalizar la concentración de las benéficas. La evidencia disponible justifica esta conducta. Es nuestra responsabilidad no ignorarla.

ATHEROSCLEROSIS: IMPORTANCE, PATHOGENESIS, PROPHYLAXIS

The treatment of atherosclerosis and of its complications is unsatisfactory. The clue to success in the battle against this disease must therefore be found in adequate means of preventing its appearance. This can probably be achieved, in the vast majority of cases, through the early detection and elimination of the

known risk factors, before they can produce irreversible arterial damage.

Well developed atherosclerotic lesions can be frequently found before the age of twenty. Certain risk factors can be consistently detected during the first two decades of life. It is therefore obvious that the pediatrician should become a central figure in the prophylaxis of this disease. This concept should be emphasized because we are faced with an unusual situation: the physician who should assume the principal responsibility in the prophylaxis of a disease will probably never see a case of its in his everyday practice. This is why those specialists that live immersed in the tragedies caused by atherosclerosis should try to establish a close relationship with pediatricians in order to motivate them and to collaborate with them in the campaigns of public education that must take place.

The early detection of risk factors in the population at large would require the examination of all children of school age. The efficiency of such an approach is debatable, and it would demand huge expenses. An alternative is the evaluation of children and adolescents subjected to a high risk of acquiring the disease. In such a category can be included those that smoke—more numerous every day—, and the first degree relatives of patients affected by premature atherosclerosis, hyperlipoproteinemias, diabetes and hypertension.

What has been said clearly defines the role of the primary care physician confronted with such a patient: he must examine all the first degree relatives in an attempt to diagnose asymptomatic atherosclerosis and to detect the presence of risk factors, particularly in youngsters. If the screening yielded positive results, the primary care physician must assume the responsibility of treating the newly found cases. If he is unable or unwilling to do so, he must refer them to whom can accomplish such a task.

If a risk factor is identified, the presence of the others must be investigated so that all can be eradicated simultaneously. No reasonable effort should be spared in the dietary treatment of hyperlipoproteinemias. Such a treatment,

adequately prescribed and followed, may be successful or not. If it is not, careful consideration should be given to complementary measures such as: 1) the prescription of nonabsorbable drugs; 2) the use of dextrothyroxine in subjects with no evidence of coronary disease or of arrhythmias, and a negative stress test; 3) the surgical procedure described by Buchwald; 4) treatment with other drugs, but only in carefully selected cases, under strict supervision.

What should be done about a patient with hyperlipoproteinemia who has already suffered a vascular catastrophe such as a myocardial infarction? It is obvious that he should not smoke and that conventional modalities of treatment should be prescribed for obesity, diabetes and hypertension, if they were present. The treatment of hyperlipoproteinemia depends on the prognosis of the patient. It would be absurd to prescribe diet and drugs to a 75 year old man, or to a patient with three vessel disease, or with an inoperable ventricular aneurysm. But if the subject is in good general health, and his prognosis is favourable, it may be worth while to initiate an aggressive therapy oriented to reduce the concentration of atherogenic lipoproteins, and to normalize the HDL concentration. The available evidence justifies such a conduct. It is our responsibility not to ignore it.

BIBLIOGRAFIA

1. The President's Commission on Heart Disease, Cancer and Stroke: Report to the President. Volume 1. Superintendent of Documents, US Government Printing Office, Washington DC, December 1964.
2. Coronary Heart Disease in Adults, United States 1960-62. In National Survey, Vital and Health Statistics, 11, Nº 10. US Dept of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1965.
3. Strong WB: Is atherosclerosis a pediatric problem? An overview. In Strong WB (ed): Atherosclerosis: Its pediatric aspects. Grune and Stratton, New York, 1978.
4. Mc Gill HC: Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. J Lab Invest 18: 465-467, 1968.
5. Enos WF, Holmes RH, Beyer J: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report. JAMA 152: 1090-1093, 1953.
6. Mc Namara JJ, Molot MA, Stremple JF et al: Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. JAMA 216: 1185-1187, 1971.
7. Wissler RW, Geer JC (eds): The pathogenesis of atherosclerosis. Williams and Wilkins, Baltimore, 1972.
8. Truett J, Cornfield J, Kannel W: A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. J Chronic Dis 20: 511, 1967.
9. Stamler J: Life styles, major risk factors, proof and public policy. Circulation 58: 4, 1978.
10. Glagov S: Hemodynamic risk factors: Mechanical stress, mural architecture, medial nutrition and the vulnerability of arteries to atherosclerosis. In Wissler RW, Geer JC (eds): The pathogenesis of atherosclerosis, pp 164-199. Williams and Wilkins, Baltimore, 1972.
11. Glueck CV: Detection of risk factors for coronary artery disease in children: Semmelweis revisited? Pediatrics 66: 834-837, 1980.
12. Blumenthal S, Jesse MJ: Prevention of atherosclerosis: A pediatric problem. Hosp Pract 8: 81-90, April 1973.
13. Kannel WB, Dawber IR: Atherosclerosis as a pediatric problem. J Pediatr 80: 544-554, 1972.
14. Strong JP, Mc Gill HD: The pediatric aspects of atherosclerosis. J Atheroscl Res 9: 251-265, 1969.
15. Peisman M: Atherosclerosis and pediatrics. J Pediatr 66: 1-7, 1965.
16. Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service: Informe sobre "Smoking and Health", p 20. US Government Printing Office, 1964.
17. Malmros H: Diet, lipids and atherosclerosis. Acta Med Scand 207: 145-149, 1980.
18. Wissler RW: Problems and progress in understanding progressive atherogenesis. Cardiovasc Res Cent Bull 15: 69-87, 1977.
19. Mc Cullagh KG: Revised concepts of atherogenesis. Cleveland Clin Quart 43: 247-267, 1976.
20. Werkö L: Diet, lipids and heart attacks. Acta Med Scand 206: 435-441, 1979.
21. Stamler J: The established relationship among diet, serum cholesterol and coronary heart disease. Acta Med Scandinav 207: 443-446, 1980.
22. Keys A: Coronary heart disease, serum cholesterol and the diet. Acta Med Scandinav 207: 153-160, 1980.
23. Beaumont JL et al: Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. Bull WHO 43: 891-908, 1970.
24. Dayton S et al: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation 40 (Suppl II): 1-63, 1969.
25. Miettinen M et al: Effect of cholesterol lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. Lancet 2: 835-838, 1972.
26. Rinzler SH: Primary prevention of coronary heart disease by diet. Bull NY Acad Med 44: 936-949, 1968.
27. Achával A: Hiperlipidemias e hipercoagulabilidad. Rev Arg Card 41: 83-89, 1973.
28. Ardlie NG: Lipoproteins, platelet function and blood coagulation. In Miller NE, Lewis B (eds): Lipoproteins, atherosclerosis and coronary disease. Elsevier, Amsterdam, 1981.
29. Krasno LR et al: Long term administration of clofibrate in men with no known manifestations of coronary heart disease. Actas VIII Congr Mund Cardiol, p 100. Tokyo, 1978.
30. Committee of Principal Investigators: Report on a WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol. Lancet 2: 379-384, 1980.
31. Oliver MF: Coronary heart disease prevention. In Miller NE, Lewis B (eds): Lipoproteins, atherosclerosis and coronary disease, pp 165-164. Elsevier, Amsterdam, 1981.

32. Buchwald H, Moore RB, Varco RL: Surgical treatment of hyperlipidemia (Part 3). *Circulation* 49 (Suppl I): 22-37, 1974.
33. Gordon T et al: High density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 62: 707-714, 1977.
34. Epstein FH: Role of HDL in individual prediction and community prevention of coronary heart disease. In Gotto AM, Smith LC, Allen B (eds): *Atherosclerosis V*, pp 484-494. Springer-Verlag, New York, 1980.
35. Rhoads G, Gulbrandsen CL, Kagan A: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engl J Med* 294: 293, 1976.
36. Glomset JA: The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 9: 155-167, 1968.
37. Carew TE et al: A mechanism by which high density lipoproteins may slow the atherogenic process. *Lancet* 1: 1315-1317, 1976.
38. Patsch JR, Gotto AM: Role of HDL in the catabolism of triglyceride rich lipoproteins. In Greten H, Lang PD, Schettler G (eds): *Lipoproteins and coronary heart disease*. Gerhard Witzstrock, Cologne, 1980.
39. Mordasini R, Keller M, Riesen WF: Effect of probucol and diet on serum lipids and lipoprotein fractions in primary hypercholesteremia. In Nosedá G, Lewis B, Paoletti R (eds): *Diets and drugs in atherosclerosis*, pp 181-187. Raven Press, New York, 1980.
40. Miettinen TA et al: High density lipoprotein levels during a five year multifactorial intervention against coronary heart disease risk factors. In Nosedá G, Lewis B, Paoletti R (eds): *Diets and drugs in atherosclerosis*, pp 189-194. Raven Press, New York, 1980.
41. Nestel PJ, Fidge NH: The physiology of plasma lipoproteins. In Miller NE, Lewis B (eds): *Lipoproteins, atherosclerosis and coronary disease*, pp 3-29. Elsevier, Amsterdam, 1981.
42. Armstrong ML, Warner ED, Connor WE: Regression of coronary atherosclerosis in rhesus monkeys. *Circ Res* 27: 59, 1970.
43. Armstrong ML, Megan MB: Lipid deposition in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. *Circ Res* 30: 675, 1972.
44. Gresham GA: Is atheroma a reversible lesion? *Atherosclerosis* 23: 379-391, 1976.
45. Wilens SL: The resorption of arterial atheromatous deposits in wasting disease. *Amer J Pathol* 23: 793-804, 1947.
46. Rivin AU, Dimitroff SP: The incidence and severity of atherosclerosis in estrogen treated males, and in females with a hypoestrogenic or a hyperestrogenic state. *Circulation* 9: 533-539, 1954.
47. London WT et al: The effect of estrogens on atherosclerosis. A post mortem study. *Ann Int Med* 55: 63-69, 1961.
48. Brown BG et al: Quantitative coronary angiography. *Circulation* 55: 329-337, 1977.
49. Kimbiris D et al: Evolutionary pattern of coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris. Coronary arteriographic studies. *Amer J Cardiol* 33: 7-11, 1974.
50. Rösch J et al: The natural history of coronary artery stenosis. A longitudinal angiographic assessment. *Radiology* 119: 513-520, 1976.
51. Bemis CE et al: Progression of coronary artery disease. A clinical arteriographic study. *Circulation* 47: 455-464, 1973.
52. Nash DT et al: The Erysichton syndrome. Progression of coronary atherosclerosis and dietary hyperlipidemia. *Circulation* 56: 363-365, 1977.
53. Chilvers AS, Thomas ML, Browse NL: The progression of atherosclerosis. A Radiological study. *Circulation* 50: 402-408, 1974.
54. Redisch W et al: Progression of occlusive atherosclerosis. *Arch Surg* 110: 258-264, 1975.
55. Barndt R et al: Regression and progression of early femoral atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. *Ann Int Med* 86: 139-146, 1977.
56. Starzl TE et al: Follow up of patient with portocaval shunt for treatment of hyperlipidemia. *Lancet* 2: 714-715, 1974.
57. Thompson G et al: Reversal of cholesterol accumulation in familial hypercholesteremia by long term plasma exchange. *Circulation* 58 (Suppl II): 171, 1978.
58. Kuo PT et al: Use of combined diet and colestipol in long term treatment of patients with type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 59: 199-211, 1979.
59. Nikkulä EA et al: Effect of lipid lowering treatment on progression of coronary atherosclerosis assessed by angiography. *Circulation* 58 (Suppl II): 50, 1978.
60. Mann JI, Marr JW: Coronary heart disease prevention. Trials of diet to control hyperlipidemia. In Miller NE, Lewis B: *Lipoproteins, atherosclerosis and coronary disease*, pp 197-210. Elsevier, Amsterdam, 1981.
61. Coronary Drug Project Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *J Amer Med Ass* 231: 360-381, 1975.
62. Group of Physicians in the Newcastle Region: Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. *Brit Med J* IV: 767-775, 1971.
63. Research Committee of the Scottish Society of Physicians: Report on ischaemic heart disease. A secondary prevention trial using clofibrate. *Brit Med J* IV: 775,784, 1971.
64. Dorr AE et al: Colestipol in hypercholesteremic patients. Effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 31: 5-14, 1978.
65. Rosenhamer G, Carlson LA: Effect of combined clofibrate-nicotinic acid treatment in ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 37: 129-138, 1980.