

Los accidentes vasculares, las *guidelines* y otras yerbas (la virtud de la simpleza)

Cardiovascular Events, Guidelines, and Other Stuff (The Virtue of Simplicity)

RICARDO J. ESPER^{MVSAC}

“El día que los hombres sean todos iguales, la medicina será una ciencia y dejará de ser un arte.”

SIR WILLIAM OSLER

Los accidentes vasculares (AV) o sus síndromes menores, como diversas formas de isquemia, son emergencias médicas que no permiten el tiempo necesario para una anamnesis orientadora o un examen clínico adecuado, y conducen a la preferencia del apoyo en los exámenes complementarios, el poder mágico emanado por las publicaciones más recientes o la presentación de nuevas técnicas, factores que condicionan el comportamiento del médico y más cuando la experiencia es escasa y generalmente no basada en la “vida real”. En estas circunstancias, la conducta más generalizada y que conlleva menor riesgo es respaldarse en las Guías de Tratamiento o *Guidelines*.

Las Guías de Diagnóstico y/o Tratamiento, promulgadas por entidades científicas, incluyen siempre en sus preámbulos frases que indican que su objetivo principal es satisfacer las necesidades de la mayoría de los pacientes en todos los casos. Pero también señalan que la decisión final acerca del cuidado de un paciente debe estar a cargo del médico según las circunstancias que coexisten en cada paciente; conceptos del juicio clínico o el llamado “arte de la medicina”. En más de una ocasión, estas dos posturas (o conceptos) pueden no ser idénticos y generan situaciones en las que es “apropiado desviarse de las directrices”.

Dos tercios de los AV son provocados por rotura de placas ateroscleróticas. El otro tercio se atribuye a erosión endotelial, nódulos calcificados y otras causas menores. Casi todos son consecuencia de la aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica que comienza a muy temprana edad, incluso intrauterina, y progresa en forma asintomática para manifestarse en la edad media de la vida, bruscamente, como un AV miocárdico, encefálico o de otros territorios vasculares. (1)

Los estudios patológicos han asociado el 75% de los AV coronarios con la rotura de placas ateroscleróticas, pero hoy día se sabe que la rotura solamente no es suficiente para que se obstruya u ocluya la luz de un vaso. Se requieren condiciones concomitantes que posibilitan la manifestación clínica del AV. Entre ellos, un endotelio

disfuncionante que no la proteja, protrombogénico y con poca o ninguna capacidad fibrinolítica, incremento de la activación plaquetaria, aumento del tono adrenérgico, vasoconstricción arterial y en especial de la microcirculación, y otro sinnúmero de factores que sumados contribuyen a que se produzca el trombo que generará la isquemia o el infarto. Cuando estas condiciones no coexisten, lo más probable es que el trombo se lise normalizando el flujo sanguíneo, la placa se cicatriza y todo termina como un nódulo fibroso que, a través del tiempo, suele calcificarse y aumentar el puntaje de calcio de la tomografía computarizada y puede llegar a obstruir la luz del vaso e incluso provocar un nuevo AV. Pero en la mayoría de los casos la reparación silenciosa de la rotura de la placa y la reendotelización de la lesión cursan asintomáticas y silenciosas. (2)

EL FACTOR INFLAMATORIO

El proceso aterosclerótico es una inflamación inmunitaria crónica y progresiva, pero cuando sucede un AV se producen otros tipos de inflamación por otros mecanismos:

- La placa ateromatosa requiere la exacerbación aguda del estado inflamatorio con mayor actividad de las metaloproteinasas para su ulceración o rotura, y estas lesiones generan nueva inflamación con intenciones reparadoras, pero que puede tornarse provocadora; luego, “la inflamación genera más inflamación”.
- La isquemia o necrosis del territorio afectado es otra fuente de inflamación necesaria para reparar dichas lesiones, pero también amplifican el proceso.
- La ocasional angioplastia de rescate y/o la colocación de *stents* son nuevos estímulos inflamatorios que cursan de manera diferente.

En todos estos procesos intervienen citocinas inflamatorias generadas por las células de la inmunidad innata; monocitos, linfocitos T y otras. Los monocitos son de diversas variedades, están implicados en todos los procesos inflamatorios, pueden migrar desde la sangre a los tejidos en respuesta a señales y diferenciarse en macrófagos, células dendríticas, espumosas, que pueden ejercer funciones activantes o modulantes de los procesos, todos pasos críticos en la aterogénesis.

Se han investigado terapias antiinflamatorias que actúan específicamente sobre los macrófagos y las citocinas inflamatorias con anticuerpos monoclonales. La inhibición de la interleucina (IL)-1B mostró una actividad limitada en el manejo de la artritis reumatoidea, pero resultó eficaz en la gota. La inhibición del factor de necrosis tumoral alfa o de la IL-6 mostró un mayor impacto en la artritis reumatoidea. La inhibición de la IL-17 fue efectiva en la psoriasis, pero paradójicamente sus niveles bajos se asociaron con mayor riesgo coronario.

En las últimas décadas se han detectado decenas de genes diferentes asociados con el incremento de enfermedad coronaria que podrían significar nuevos objetivos terapéuticos, incluso algunos que afectan el metabolismo de las partículas LDL del colesterol y en especial la apolipoproteína(a), componente de la Lp(a). Además, la influencia de los ARNm en las modificaciones epigenéticas sugiere que todo este tipo de moléculas podrían ser responsables del riesgo residual en la cardiopatía isquémica a pesar del tratamiento preventivo, al igual que explicar que pacientes plenos de factores de riesgo no padecen eventos cardiovasculares.

LAS INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Todos estos elementos descriptos, predisposición genética, sustancias antigénicas, endotelio, inflamación, leucocitos, macrófagos, diferentes citocinas inflamatorias, estado adrenérgico, vasoconstricción en la microcirculación y la macrocirculación, equilibrio entre trombogénesis y fibrinólisis, agregación plaquetaria, a los que se debe agregar estados de ánimo, depresión psíquica, ansiedad, miedo y muchos otros factores no del todo conocidos, tienen que coincidir en tiempo y forma para generar un AV y no siempre es posible conocer cuál de ellos es el principal responsable o, al menos, el detonante del fenómeno. Y quizás podrían explicar que si bien los humanos de todas las razas tienen placas ateromatosas, solo padecen infartos de miocardio el 0,3% al 1,1% de la población general mundial, tantos como la suma de accidentes de tránsito y homicidios delictuales.

Es muy difícil poder intuir y más difícil identificar el factor trascendente o determinante para provocar cada AV y poder seleccionar la terapéutica adecuada para evitarlo o neutralizarlo. Por ello es improbable poder asumir cuál antiinflamatorio o antiagregante plaquetario es el adecuado, o el estimulador de los macrófagos moduladores o inhibidor de los macrófagos inflamatorios, o el anticuerpo monoclonal para la citocina específica o para bloquear la acción de la metaloproteinasa en juego, o incluso el incidente emocional, como en el síndrome de takotsubo, que puede darse tanto con emociones de pesadumbre como de felicidad.

Para poder contrarrestar los efectos nocivos de los AV, los médicos prefieren intervenciones terapéuticas que se han probado en ensayos multitudinarios, y se intenta la reperusión con las técnicas disponibles, tanto mecánicas (angioplastias, *stenting*, etc.) como farma-

cológicas (fibrinolíticos, antiagregantes plaquetarios, antitrombóticos, etc.). Además, la administración de IECA o ARA II, bloqueantes beta y siempre protectores de la mucosa gástrica para resistir la polifarmacia, sin olvidar dosis altas de estatinas, aunque el paciente ya las estuviese tomando. Las discusiones se centran en cuál procedimiento es el más adecuado para cada forma de AV en particular y los argumentos se basan en los estudios multicéntricos y el apego a las Guías. En estas situaciones, un factor para tener en cuenta es considerar no basarse en las estadísticas de los estudios clínicos, sino en las estadísticas y la experiencia del centro donde va a tener lugar el procedimiento terapéutico.

Muchas veces, debido a la generalización de los procedimientos o la aplicación de las recomendaciones de las Guías sin tener en cuenta el caso en particular, se termina con evoluciones caprichosas, multifacéticas, y no siempre acordes a los resultados de las publicaciones, y la mayoría de las veces el paciente es dado de alta con polifármacos que quizás no tengan justificación de la indicación. Una frecuente consecuencia a largo plazo es que esta polifarmacia se mantiene sin sopesar su razón de ser, o porque ningún médico tiene el suficiente tiempo para recabar mayor conocimiento del paciente, o no quiere correr riesgos suprimiendo alguno de los fármacos porque están aconsejados por las Guías, aunque sea en forma generalizada o de baja recomendación.

LOS MARCADORES BIOLÓGICOS Y LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PREVENTIVO

Con la finalidad de poder predecir los AV se han investigado cientos de moléculas que, por estar involucradas en el fenómeno, podrían servir como marcadores que vaticinen el riesgo de ocurrencia de un AV, y se han asociado generando puntajes (*scores*) que ilusionan con los resultados matemáticos que proyectan. Así, han desfilado múltiples moléculas, células progenitoras, largo de los telómeros, pero en todos los casos el incremento de la sensibilidad y la especificidad para la detección del riesgo inmediato fue magro y no siempre alcanzó las expectativas. (3, 4) Lo evidente de la existencia de tantos “biomarcadores predictivos y/o criterios de riesgo” es porque ninguno es ideal. Y se sigue sin que se pueda predecir en quién y cuándo va a suceder un AV. (5)

Basados en que en la principal característica de la enfermedad aterosclerótica es la presencia de lesiones, se ha estudiado el valor predictivo de la visualización de estas lesiones por técnicas de imágenes. Se han puesto a prueba todas las técnicas de imágenes. Muchas de ellas no invasivas y otras invasivas, y nuevamente el aumento de la sensibilidad y la especificidad no fue satisfactorio, y solo algo mejor considerando la combinación de varias de ellas, y por lo general sin considerar los factores estadísticos confundidores, como predisposición genética o estado anímico.

Además, la diferencia entre las diversas personalidades supone distintos comportamientos, como

entre un depresivo y un optimista. O entre quien ha alcanzado el éxito esperado y quien ha perdido un ser querido o padecido un fracaso sentimental o laboral. (6)

Una de las posibilidades más adecuadas para predecir el riesgo es la evidencia clínica, que se puede lograr simplemente con solo dos preguntas, dos mediciones y dos exámenes, cuales son: 1) inquirir del paciente si es fumador y/o sedentario, 2) medir su cintura y su presión arterial, y 3) investigar su perfil lipídico y glucémico. (7) Pero esta práctica requiere tiempo para hablar con el paciente, examinarlo y evaluarlo como un todo. La virtud de la simpleza.

LAS EPOPEYAS DE LA UNIDAD CORONARIA Y LAS EMERGENCIAS MÉDICAS

Toda persona que ingresa a la Unidad Coronaria, ya sea por un AV coronario, encefálico o periférico, es tratada adecuadamente según las Guías y medicada con dosis generosas de estatinas. Pero en otras internaciones, como taquicardias paroxísticas, fibrilación auricular o simplemente síncope vasogénicos en personas jóvenes, además del tratamiento adecuado también se le agregan dosis manifiestas de estatinas, aunque las guías ni lo indiquen ni lo aconsejen.

La tolerabilidad y la eficacia de las estatinas en la reducción y el tratamiento del AV tanto a nivel de prevención primaria como secundaria es un hecho bien demostrado. Sus beneficios son mediados por la reducción de los niveles de la fracción LDL del colesterol. Muchos autores han postulado la existencia de otros beneficios que nominaron "pleiotrópicos", independientes de su efecto sobre los lípidos, pero todavía no se han comprobado fehacientemente. Los estudios con estas drogas reportan efectos excepcionales en prevención, pero siempre en valores relativos y no siempre considerando los factores estadísticos confundidores. En valores absolutos, la reducción de eventos en prevención primaria no pasa del 1% y en prevención secundaria, del 3,7%.

La diferencia entre prevención primaria y secundaria no siempre es precisa, porque basta una precordialgia sospechosa, un desnivel del segmento ST, un estudio de ultrasonido vascular o coronariografía no invasiva, para que el paciente pase de prevención primaria a ser considerado de prevención secundaria. ¿Cómo explicar entonces la diferencia de 1% a 3,7%? Simplemente porque los que padecen AV probablemente tengan otros factores, genéticos, de hábitos de vida, personalidad, etc., que los hace más vulnerables a los AV y que todavía no se conocen.

Sachdeva y colaboradores, en un estudio del Grupo "Get with the Guidelines" de la American Heart Association, mostraron que 136.905 infartos de miocardio que ingresaron en 541 hospitales universitarios de los Estados Unidos en el período 2000-2006 tenían los niveles de colesterol total y sus fracciones dentro de la normalidad en el 75% de los casos para las Guías de esa época, el 18% con LDL por debajo de 70 mg/dl, el 10% con HDL mayor de 60 mg/dl y el 21% medicado con estatinas. (8)

Khot y colaboradores investigaron antecedentes de tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión arterial en 122.458 pacientes que ingresaron por infarto de miocardio. El 19,4% no tenían estos factores de riesgo, el 43% solo un factor y menos del 1% tenían los cuatro factores. (9) Estos hallazgos hacen pensar en el llamado efecto síndrome de Helmut Schmidt o de Winston Churchill.

Ello no justifica el no considerar los factores de riesgo o no tratarlos adecuadamente, pero sugiere el adecuar las terapias preventivas con criterios más estrictos y minuciosos.

EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO

Los investigadores no solo aprecian las cualidades de sus investigaciones con mayor afectividad, sino que también suelen exacerbar sus virtudes. En los años ochenta del siglo pasado, para tratar las dislipidemias existían solamente los fibratos y el ácido nicotínico, drogas que incrementan la fracción HDL con menor eficacia sobre las LDL. Todas las publicaciones de esa época exaltaban la importancia de este hecho, llegando a considerar de menor importancia las LDL mientras las HDL estuvieran elevadas.

A comienzos de los noventa, con la llegada de las estatinas y la posibilidad de bajar las LDL, la ecuación se invirtió. Por supuesto que en ello intervino la mayor eficacia de las estatinas y un mayor conocimiento de la fisiopatología de la aterogénesis, pero se llegó a ignorar las partículas HDL al extremo de no considerarlas en las Guías del ACC/AHA de 2013, hecho que hasta provocó reclamos por parte de las organizaciones cardiológicas europeas, que fueron suavizándose con el tiempo. Estudios recientes muestran que los pacientes con HDL elevadas tienen menos accidentes cardiovasculares. Y otros estudios muestran una curva en forma de U, considerando a los que tienen concentraciones bajas y altas de HDL con menor riesgo que con niveles aceptables, apoyando el concepto de que es más importante la calidad del HDL que su cantidad.

Recientemente han hecho aparición los nuevos inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9), que inhibe la degradación de los receptores de la fracción LDL del colesterol permitiendo más cantidad de receptores, lo cual provoca mayor captación de LDL y reduce sus concentraciones plasmáticas en más del 50% de los valores basales. A partir de entonces aparecen múltiples críticas sobre las resistencias y los efectos secundarios adversos de las estatinas. ¿Será casualidad? Juzgue el lector.

Se considera que las estatinas provocan efectos secundarios en un 10% de los pacientes que las consumen, con extremos entre 7% y 21% según diferentes autores. Los efectos adversos más comunes destacan mialgias, miositis con incrementos de la creatinfosfoquinasa (CPK) y en muy pocos casos se llega a la rabiomólisis. Se acepta que las mialgias no son de consideración mientras

no eleven las CPK ni causen miositis o rabdomiólisis. Si el músculo estriado duele es porque está afectado, pero todavía no se conoce de qué manera. Por otra parte, el miocardio también es un músculo, pero no tiene raíces sensitivas que perciban dolor, e ignoramos hasta qué nivel no puede ser afectado como el estriado. Además, se ha publicado la ocurrencia de miocardiopatía dilatada provocada por estatinas. (10) Por otra parte, las estatinas no provocaron mejoría significativa en el tratamiento de las insuficiencias cardíacas.

Cerderberg y colaboradores, en seguimiento a 6 años de pacientes tratados con diferentes dosis de todas las estatinas que se indican en el momento actual, observaron un incremento de diabetes del 46%, debido a aumento de la resistencia y/o menor producción de insulina. (11) Si se considera que entre un cuarto y un tercio de la población adulta de los Estados Unidos recibe estatinas, debería evaluarse si el incremento tan marcado de la diabetes de los últimos años podría ser debido en parte por estas drogas, o por lo menos ser un factor estadístico confundidor.

Tanto las estatinas como los inhibidores de las PSCK9 incrementan la resistencia a la insulina o reducen su liberación, pudiendo generar diabetes en individuos predispuestos. Dos estudios de publicación reciente utilizando variantes genéticas humanas de las PSCK9 con aleatorización mendeliana y metaanálisis reportan niveles mayores de glucemia, aumento de peso e incremento de diabetes con esta medicación. (12)

Ravnskov y colaboradores, en su evaluación de 68.000 pacientes de 30 cohortes no encontraron ningún beneficio de la terapia con estatinas en prevención primaria después de los 60 años y en prevención secundaria después de los 75 años. (13) Otros estudios presentan resultados semejantes con cohortes diferentes.

Pero ninguna de estas observaciones reducen la efectividad y la utilidad de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de los AV. Solo es importante recordarlos para no indicarlas en los pacientes que no tienen realmente riesgo, no solo al salir de la Unidad Coronaria, sino también luego de la simple consulta médica, porque ello conduce a perder confianza en una medicación que, bien empleada, es de gran utilidad médica.

Pareciera que las estatinas tienen “un yin y un yang” constituidos por sus beneficios y sus efectos adversos; las evidencias indican que tienen muchos más beneficios que inconvenientes. “No se trata de poner estatinas en el agua corriente de las ciudades, sino de indicarlas a las poblaciones adecuadas. Hay que contrarrestar la inercia del médico”. (14)

La mejor manera de prevenir los AV se conseguirá con la educación de la población desde la infancia, enseñando a ingerir una dieta sana, evitar la obesidad y el sedentarismo y erradicar el tabaquismo. La reducción del 25% en 25 años con la que se han comprometido las sociedades científicas cardiológicas no se conseguirá con medicamentos, sino con un estilo de vida saludable.

Es muy útil que el médico base sus indicaciones en los consejos que reportan las Guías, pero no debe olvidar

que cada caso es diferente, y no dejarse confundir por la falta de tiempo en la emergencia, ni dejarse influenciar por las últimas publicaciones o las últimas técnicas hasta tanto no se hayan probado adecuadamente. (15)

No olvidar las enseñanzas de Norman Cousins: “El diagnóstico es de la Ciencia, el Pronóstico es del paciente”.

Agradecimiento

A Juan José Badimón, PhD, por la lectura del manuscrito y el aporte de sus observaciones.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses del autor en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Libby P, Folco EJ, Esper RJ. Inmunidad, inflamación y aterosclerosis. En: Esper RJ, Vilarino JO, editores. *Progresos en Aterosclerosis*. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2011. p. 23-47.
2. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado R. Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetology* 2006;5;4:1-18. <http://www.cardiab.com/content/5/1/4> <http://doi.org/c4nw7n>
3. Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, Ueland T, Øie E, Otterdal K, et al. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1909-19. <http://doi.org/ffvnt4>
4. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9. <http://doi.org/dhssp8>
5. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006;55:2615-7. <http://doi.org/c7gwbw>
6. Esper RJ, Curotto Grasiósi J, Cordero D, Antivero Esper P. Depresión, ataques de pánico, estados de ánimo y eventos cardiovasculares. En: Esper RJ, Vilarino JO, editores. *Prevención Cardiovascular, desafíos y oportunidades*. Buenos Aires: Intermédica; 2015. p. 205-19.
7. Fuster V. Conferencia Inaugural 40 Congreso Argentino de Cardiología. Buenos Aires, 2014; Octubre 16.
8. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC Jr, Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009;157:111-7. <http://doi.org/bqvtcs>
9. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904. <http://doi.org/d9h69r>
10. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLC6A4 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.
11. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;58:1109-17. <http://doi.org/bzjf>
12. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study [published online November 28, 2016]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. <http://doi.org/bzfk>
13. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010401. <http://doi.org/f3rsq9>
14. Badimón JJ. Conferencia Inaugural, 42 Congreso Argentino de Cardiología. Buenos Aires, 2016; Octubre 13.
15. Borracci RA. La falibilidad de los comités de ética en la investigación. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:633-7.