
Desafíos en el reconocimiento del Paciente Vulnerable

Sebastián Pablo Peralta

Índice:

	Página
- Introducción	2
- Metodología	3
- Desarrollo	4
1) <i>Historia Natural de la Aterosclerosis</i>	4
2) <i>Estratificación de Riesgo</i>	6
2.1 <i>Riesgo Cardiovascular Global</i>	6
2.2 <i>Marcadores Séricos</i>	7
2.3 <i>Métodos de Imágenes</i>	11
3) <i>Tratamiento</i>	14
- Discusión	18
Estimación del Riesgo Global. Nuevos Paradigmas	18
Marcadores Séricos. Dosar o No Dosar?	19
Qué esperar de las Imágenes	20
Opciones Terapéuticas	21
Reflexiones acerca del Problema	23
- Conclusión	25
- Bibliografía	26
- Apéndice: Tablas y Figuras.	

Introducción:

La enfermedad aterosclerótica cardiovascular constituye la principal causa de morbi-mortalidad en seres humanos, siendo responsable de más de la mitad de las muertes en la población adulta del mundo industrializado. ¹ La mortalidad está representada principalmente por la aterotrombosis coronaria, definida como aterosclerosis con trombosis sobrepuesta. ¹ Dicha enfermedad constituye una patología difusa, que habitualmente progresa de manera silente hasta la cuarta o quinta décadas de la vida. Tal es así, que un gran número de individuos aparentemente sanos, debutan con un primer evento coronario -angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM) ó incluso muerte súbita (MS)- sin haber presentado ningún síntoma previo. ² Se define a estos pacientes como “vulnerables”, es decir individuos asintomáticos susceptibles de desarrollar aterosclerosis y con un riesgo mayor de sufrir sus complicaciones potencialmente graves. ³

Bajo este precepto, surge entonces uno de los desafíos más novedosos en materia de prevención cardiovascular: la identificación de aquellos pacientes definidos como vulnerables. En este aspecto, todos los esfuerzos están dirigidos hacia la detección precoz mediante el desarrollo de numerosos métodos diagnósticos y hacia el tratamiento agresivo de la vulnerabilidad de placa en dichos pacientes.

El impacto de la enfermedad aterosclerótica avanzada se ve reflejado en: cifras estadísticas relativas a morbi-mortalidad, en costos en salud y en la incapacidad física potencial que puede condicionar al paciente afectado. Parece adecuado, por lo tanto, plantear una estrategia esencialmente basada en la detección de la enfermedad aterosclerótica en sí misma, para identificarla como “aterosclerosis subclínica”. Complementando así a la aproximación tradicional de riesgo cardiovascular individual que, en cierta manera, resulta imprecisa en estos pacientes.

Sobre la base de los datos mencionados, surge el interés y la importancia de esta investigación bibliográfica, que focaliza en la utilidad y factibilidad de la búsqueda de pacientes vulnerables, su detección precoz y su tratamiento intensivo. Asimismo, la presente revisión no pretende abordar detalladamente diferentes escenarios clínicos estrechamente relacionados con el objetivo de la misma, pero que actualmente se erigen con identidad propia. Vale aclarar: la presencia de Diabetes *Mellitus*, Síndrome Metabólico, las enfermedades cerebrovasculares, vascular periférica, inflamatorias crónicas, el estrés, la depresión y la enfermedad coronaria en la mujer.

Metodología:

Para realizar la siguiente investigación bibliográfica se utilizaron artículos originales, revisiones, editoriales, guías y diferentes publicaciones buscadas a través de los portales de Internet de la base de datos de la Biblioteca Nacional de los Estados Unidos (Pubmed), de las principales revistas internacionales de cardiología y medicina interna, y de las bibliotecas de la Sociedad Argentina de Cardiología y del Hospital.

Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos, aislados o en combinación: "vulnerable plaque", "vulnerable patient", "high-risk-asymptomatic patient", "global risk assessment", "novel risk factors" y "atherosclerosis Imaging".

El material bibliográfico obtenido está comprendido entre el año 1983 y 2008. Se clasificó el mismo por fecha y relevancia. Se analizaron en primer término los trabajos de revisión, que generaron, a su vez, nuevas búsquedas. En segundo término, se consideraron los artículos originales, con el objetivo de realizar un análisis crítico y profundo del tema.

Desarrollo:

1) Historia Natural de la Aterosclerosis

1.1 Epidemiología

Durante el año 2004 en los EEUU se registraron 451326 óbitos por enfermedad aterosclerótica coronaria, lo que equivale a 1 de cada 5 muertes.⁴ En la República Argentina, según datos del año 2003 publicados por el Ministerio de Salud de la Nación, ocurrieron 249000 defunciones, de las cuales el 23 % fueron de origen cardiovascular, el 8% de origen cerebrovascular y el 17% tumorales.⁵ Los síndromes coronarios agudos causaron 14428 muertes, representando la alarmante cifra de 39,5 muertes por día. La mortalidad cardiovascular genera en nuestro país 249,5 muertes por cada 100.000 habitantes, mientras que 147,5 corresponden a causas oncológicas.⁵

Actualmente, el diagnóstico de la aterosclerosis es tardío, el 62% de los hombres y el 46% de las mujeres debutan su aterosclerosis con un IAM o MS.³ En el resto del mundo, aunque no siempre se dispone de estadísticas sólidas, este fenómeno tiende a repetirse.

1.2 Concepto de Vulnerabilidad

En la década del '80 Falk, Davies y Thomas utilizaron el término "disrupción de la placa" como sinónimo de "ruptura de placa" para explicar el fenómeno por el que una placa aterosclerótica crónica y estable, desencadenaba un evento coronario agudo e inestable.⁶ Por su parte, Little *et al.* en 1990 introdujeron el término "placa vulnerable".⁷ Muller *et al.* en 1992 lo utilizaron para las placas ateroscleróticas propensas a romperse, susceptibles a injuria ó ataque.⁸ A través esta conceptualización, se define a la placa vulnerable como una placa susceptible de sufrir complicaciones.¹

En la **Tabla N° 1** se pueden observar y comparar las principales clasificaciones actuales de las lesiones ateroscleróticas: la clasificación de la *American Heart Association* (AHA) así como la propuesta por Virmani *et al.*^{9 10}

Naghavi y Libby, basados en estudios anatomopatológicos de lesiones causantes de síndromes coronarios agudos, describieron las características de la placa vulnerable, definiendo criterios mayores y menores para su reconocimiento. Dentro de los **criterios mayores** incluyeron: *inflamación activa, cápsula fibrosa fina con núcleo lipídico grueso, denudación endotelial con agregación plaquetaria superficial, fisura o lesión de placa y estenosis severa de la luz del vaso.* Por su parte, los **criterios menores** abarcaron: *nódulos superficiales calcificados, hemorragia intra-placa, disfunción endotelial y remodelación positiva.*¹ (Véase: **Figura N° 1**).

La "vulnerabilidad" de placa constituye un fenómeno multifocal, en el que múltiples placas se accidentan, pero habitualmente sólo una de ellas progresa para transformarse en una

lesión culpable con traducción clínica: AI, IAM ó MS (*miocardio* vulnerable), dependiendo de múltiples factores genéticos, inflamatorios y de activación de la coagulación, locales y sistémicos (*sangre* vulnerable).^{11 12} Por lo tanto, como consecuencia de este proceso conjunto: placas, miocardio y sangre vulnerables; surgen los pacientes vulnerables, con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.^{11 13}

2) Estratificación de Riesgo

2.1 Riesgo Cardiovascular Global.

La estratificación inicial de riesgo cardiovascular basada en la identificación precoz de los factores de riesgo cardiovascular (FRC) tradicionales, es recomendable y determina los objetivos terapéuticos. Esta conducta ha sido ampliamente difundida y está fuertemente validada en las guías de prevención primaria actuales.¹⁴

Mediante la escala de riesgo de Framingham, se puede evidenciar que el grueso de la población pertenece al grupo de pacientes de riesgo intermedio, lo que equivale a presentar un 10% a 20% de riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor (AI/IAM/MS) a 10 años.^{14 15} Es justamente en este grupo de individuos donde dicha clasificación resulta sumamente heterogénea. Se ha observado que aquellas escalas que permitirían identificar anticipadamente pacientes en riesgo, resultan de alguna manera insuficientes.¹⁶ Debido al reconocimiento de esta brecha, surgieron progresivamente diferentes avances diagnósticos para la detección de “aterosclerosis subclínica”, que representan una opción útil en la aproximación de riesgo en pacientes apropiadamente seleccionados.¹⁰ Esta novedosa estrategia puede resumirse en un algoritmo que incluye: la medición del índice tobillo-brazo (ITB) y del espesor medio-intimal carotídeo por ultrasonido (EMI), la cuantificación del puntaje de calcio -del inglés *Coronary Artery Calcium Score*- (CACS) por tomografía computada multicorte -*Multislice Computed Tomography*- (MSCT) y el perfil de riesgo otorgado a través de la medición de marcadores séricos, principalmente Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-Us).¹⁷ (Véase: **Figura Nº 2**).

En nuestro país se realizó un foro de expertos para esclarecer pautas que ayuden a la detección de pacientes vulnerables en riesgo de desarrollar un síndrome coronario agudo (SCA).¹⁸ Las recomendaciones que se propusieron para la detección de signos precoces de aterosclerosis subclínica están dirigidas al médico generalista y estratificadas de acuerdo al centro donde éste actúe.¹⁹ A tal efecto, los centros asistenciales y las prácticas a llevar a cabo en cada uno de ellos, pueden clasificarse en 3 tipos:

- **Tipo I:** En salas generales sin posibilidad de diagnóstico por imágenes, un cuidadoso interrogatorio con evaluación de la carga genética y de los factores de riesgo tradicionales, así como un exhaustivo examen físico que incluya la medición del índice tobillo/brazo, la auscultación carotídea y femoral, permitirá la detección de pacientes plausibles de recomendaciones higiénico-dietéticas y tratamiento.
- **Tipo II:** En centros de mediana complejidad se impone la realización de un Eco-Doppler de vasos Carotídeos (DVC) para medir el EMI y evaluar el grado de extensión de la aterosclerosis carotídea, que se correlaciona con la severidad de la aterosclerosis coronaria. En condiciones óptimas, el DVC se utiliza para re-categorizar el riesgo de un paciente, independientemente de sus factores de riesgo.²⁰ Por otra parte, la presencia de calcificación

del anillo mitral en un Ecocardiograma Doppler Color Transtorácico (ETT) predice calcificaciones en otros territorios vasculares.¹⁹

- **Tipo III** En centros de máxima complejidad es factible la realización de una MSCT para determinar el CACS, permitiendo decisiones rápidas y efectivas en pacientes que presenten resultados de alto riesgo.

2.2 Marcadores Séricos.

Durante las últimas dos décadas ha tomado fuerza la teoría de que la aterosclerosis representa una enfermedad inflamatoria que afecta todo el árbol arterial. Consecuentemente, ha crecido también la presunción de que la detección de dicho estado inflamatorio y/o protrombótico mediante marcadores séricos puede ser de utilidad adicional en la estratificación de riesgo. El primer reactante de fase aguda evaluado sistemáticamente como marcador de riesgo cardiovascular fue el *Fibrinógeno*, encontrándose que la elevación de sus niveles en sangre se asociaba con un mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares.²¹

^{22 23}

De manera similar, fueron investigados diferentes biomarcadores como la PCR-Us, la Homocisteína, la Lipoproteína A [Lp(a)], Lipoproteína asociada a la Fosfolipasa A₂ (LP-PLA₂) y otros más recientes, con un rol menos definido en la práctica clínica, como: Lipoproteína de baja densidad (*Low-density lipoprotein: LDL*) oxidadas, *LDL* pequeñas y densas, Lipoproteínas Remanentes Ricas en Triglicéridos, Proteína plasmática A asociada al embarazo, Mieloperoxidasa, Neopterinina, Cistatina C, Citoquinas e Isoprostanos.^{24 25}

A continuación, serán analizados solamente algunos de ellos, ya que en varios casos, su utilidad en la práctica médica cotidiana se encuentra todavía en estudio y, por ende, tampoco se incluyen en los algoritmos de predicción de las guías validadas.

2.2a Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-Us)

Es un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado, que circula en plasma, se une al *LDL*-colesterol y se expresa en placas ateroscleróticas de arterias enfermas. Constituye un marcador de inflamación sistémica de bajo grado.²⁶ El dosaje de sus niveles en sangre cobra mayor relevancia en prevención primaria. El estudio *Women's Health Study* (WHS), realizado en mujeres mayores de 45 años sin antecedentes de enfermedad cardiovascular o cáncer, demostró que niveles séricos elevados de PCR-Us predecían la ocurrencia de eventos mayores -IAM, accidente cerebro-vascular (ACV) y/o MS- de manera independiente, luego del análisis multivariado ajustado por todas las co-variables del Framingham.²⁷ Los resultados de dicho estudio pueden observarse gráficamente en la **Figura Nº 3**.

Luego del WHS, resultados similares fueron encontrados en otros 8 estudios prospectivos de grandes dimensiones, realizados con pacientes de ambos sexos, y

con poder adecuado para confirmar la independencia de los niveles séricos de PCR del resto de los FRC mayores.²⁶ En la **Figura Nº 4** se resumen estos resultados.

El estudio CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), en prevención secundaria, evidenció que la terapia con pravastatina bajaba el nivel de PCR de manera independiente al descenso de los niveles de LDL y que la eficacia del tratamiento estaba relacionada directamente con los niveles de inflamación vascular detectados por PCR-Us.²⁸ En prevención primaria, un ensayo con seguimiento a 5 años de 5742 pacientes con PCR basal elevada y sin hiperlipidemia declarada, tratados con lovastatina, demostró la reducción de eventos cardiovasculares en aquellos pacientes que presentaban PCR elevada y niveles bajos de colesterol, con número necesario de individuos a tratar para prevenir un evento (NNT) de 43 (p=0.02).²⁹ En tanto que en el contexto de los SCA en un subanálisis del estudio PROVE IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection - Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction 22*) los hallazgos fueron concordantes. Los pacientes con niveles bajos de PCR luego del tratamiento con estatinas obtuvieron mejores resultados que los que tenían niveles de PCR elevados, independientemente del nivel de colesterol alcanzado.³⁰⁻³²

Otro ECR, REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*), realizado en 654 pacientes, con seguimiento a 18 meses, demostró que la terapia intensiva con 80 mg de atorvastatina frente a una dosis moderada de 40 mg de pravastatina, impedía la progresión de la aterosclerosis, expresada como cambios en el volumen de la placa medidos por EIV y reducía significativamente los niveles basales de LDL y PCR. La menor progresión de enfermedad aterosclerótica se dio en aquellos pacientes que alcanzaron los niveles más bajos de colesterol LDL y descendieron de igual manera sus niveles de PCR.³³

Recientemente un estudio clínico randomizado (ECR) con alrededor de 15000 sujetos incluidos, el ensayo JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), fue detenido anticipadamente, tras una evidencia inequívoca en la reducción de mortalidad y morbilidad, en pacientes tratados con 20 mg diarios de rosuvastatina frente a placebo. Este estudio fue diseñado bajo la hipótesis de que el tratamiento con estatinas en pacientes con un perfil de riesgo intermedio, sin antecedentes cardiovasculares, colesterol LDL menor de 130 mg/dl y evidencia de inflamación, PCR-Us mayor a 2 mg/L, reduciría eventos cardiovasculares mayores. De todos modos, son resultados preliminares y el estudio debe ser cerrado aún, los datos recolectados deben ser sometidos a un análisis completo y los resultados finales serán publicados posteriormente.^{32, 34, 35}

2.2b Lipoproteína asociada a la Fosfolipasa A₂ (LP-PLA₂)

En busca de un marcador mas específico de inflamación vascular es que surge la

lipoproteína asociada a la fosfolipasa A₂ (LP-PLA₂), también conocida como factor activador de plaquetas acetil-hidrolasa. Es una fosfolipasa calcio-independiente, secretada por monocitos/macrófagos, células cebadas y linfocitos, que hidroliza un grupo corto -acil en posición sn-2 de fosfolípidos sustrato, transformándolos en lisofosfatidilcolina + ácidos grasos oxidados. Genera así dos partículas potencialmente pro-inflamatorias y pro-aterogénicas a partir de una, contribuyendo al contenido de las LDL oxidadas. Las dos terceras partes de la LP-PLA₂ plasmática circula unida a moléculas de LDL y LP(a), cantidades menores unidas a HDL y VLDL.³⁶

Diferentes estudios epidemiológicos reportaron a la LP-PLA₂ plasmática como predictor de enfermedad/eventos coronarios, aunque existe fuerte controversia acerca de la independencia de su valor respecto de los niveles de la fracción LDL y hay escasa evidencia de que las estatinas reduzcan independientemente los niveles LP-PLA₂, una vez que disminuyeron los niveles de LDL-C.^{37 38}

En un subanálisis del estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) niveles más altos de LP-PLA₂ fueron predictor independiente de enfermedad cardiovascular, solamente en aquellos pacientes que tenían niveles de LDL por debajo de 130 mg/dl.

39

2.2c Homocisteína

La homocisteína se forma durante el metabolismo de la metionina. La hiperhomocisteinemia ha sido implicada en la génesis de la aterosclerosis coronaria, cerebrovascular y vascular periférica, como consecuencia de déficit genético, deficiencia de complejo vitamínico B/ácido fólico y se correlaciona positivamente con el hábito de fumar, la diabetes y la hipertensión arterial. Los mecanismos exactos por los que niveles elevados de homocisteína se traducen en mayor riesgo cardiovascular son especulativos, aunque se cree que hay un mecanismo directo tóxico sobre las células endoteliales.²⁴

En individuos añosos con enfermedad cardiovascular, pertenecientes a la cohorte original del *Framingham Heart Study* (FHS), con una media de seguimiento de 10 años, se vio que los niveles de homocisteína significativamente más altos se asociaban de manera independiente con un incremento de la mortalidad cardiovascular y total.⁴⁰

Un meta-análisis publicado en el año 2002, confirmó que efectivamente existía asociación causal entre niveles plasmáticos mayores de homocisteína y el incremento del riesgo cardiovascular. Sobre la base de estos datos, el ensayo podía inferir que bajando 3 micromol/litro la homocisteína, con la administración de ácido fólico, podía inducirse una reducción del 16% (11 a 20%) en los eventos cardiovasculares.⁴¹

En un ECR posterior en prevención secundaria, efectivamente la administración de ácido fólico + vitamina B12 bajó las concentraciones de homocisteína un 27% en

promedio, pero los pacientes tratados con ácido fólico y/ó Complejo B12 evolucionaron igual que el placebo y no obtuvieron ningún beneficio clínico con respecto al punto final primario (IAM/ACV/MS). En este sentido, resultó más polémico aún, que el grupo de pacientes tratados con una combinación de Vitamina B6-B12 + ácido fólico, no solo no bajaba la recurrencia de eventos, sino que hubo una tendencia significativa hacia el aumento de la incidencia de IAM / ACV /MS, por lo que tal tratamiento no debiera recomendarse.⁴²

2.2d Lipoproteína A [Lp(a)]

La lipoproteína (a) [Lp(a)] está formada por una apolipoproteína (a) unida en forma covalente a la apolipoproteína B-100; su función fisiológica permanece aun desconocida, así como el mecanismo por el cual contribuye en la patogenia de la aterosclerosis.²⁶

La concentración plasmática de Lp(a) y su asociación con enfermedad cardiovascular ha sido reportada, con resultados aparentemente conflictivos. Se acepta que niveles mayores a 30 mg/dl, son un predictor independiente de síntomas ó enfermedad coronaria en la angiografía, particularmente en pacientes jóvenes con LDL aumentado, múltiples factores de riesgo cardiovascular y con historia familiar aterosclerosis prematura.⁴³

2.2e Mieloperoxidasa (MPO)

Mieloperoxidasa (MPO) es una hemoperoxidasa secretada por fagocitos activados, presente en los sitios de inflamación, capaz de generar especies reactivas del oxígeno que inducen daño tisular y celular. Se postula que jugaría un rol preponderante en la vulnerabilidad de placa.⁴⁴

Baldus *et al.* mostraron a la MPO, en pacientes con SCA, como predictor de eventos cardiovasculares recurrentes a 6 meses, particularmente en aquellos que se presentaban con niveles bajos de troponina. A su vez cuando se combinaba la MPO con la medición de la PCR, se obtenía mejor información pronostica.

De esta manera la MPO se postula como un marcador causal de progresión y desestabilización de la placa aterosclerótica en los síndromes coronarios agudos (SCA), aunque no esta claro todavía cual es el valor predictivo adicional que provee por sobre los marcadores clásicos de isquemia.⁴⁵

2.3 Métodos de Imágenes.

Numerosas publicaciones focalizan en la importancia pronostica de detectar aterosclerosis subclínica con métodos de diagnóstico por imágenes en poblaciones categorizadas.

En individuos aparentemente sanos sin evidencia de enfermedad cardiovascular, el número de estudios de imágenes que revelan aterosclerosis extensa se correlaciona con el nivel de riesgo de Framingham, pero existen discrepancias entre el riesgo estimado y la carga aterosclerótica evidenciable por imágenes. Inclusive la correlación entre los diferentes métodos de imágenes es baja, ya que muchas veces resulta difícil inferir el estado de un territorio vascular, obteniendo la información desde otro.⁴⁶ Esto puede verse en la **Figura Nº 5**. Sobre esta base se han propuesto diversos algoritmos que incluyen la detección de aterosclerosis subclínica con métodos de diagnóstico por imágenes.^{17, 47}

2.3.1 Imágenes No Invasivas

2.3.1a Medición del espesor íntima-media carotídeo por ultrasonido (EMI)

La morfología de placa obtenida por ecografía doppler de vasos del cuello (DVC), se utilizó clásicamente para la evaluación de enfermedad isquémica cerebrovascular, independientemente del grado de obstrucción carotídea.⁴⁸ Más recientemente esta técnica comenzó a ser utilizada en estudios epidemiológicos para la aproximación de riesgo cardiovascular, combinando la medición del espesor íntima-media (EMI) y la presencia o ausencia de placas ateroscleróticas focales.⁴⁹

La medición del EMI por modo B conlleva muy bajo riesgo, es rápida, barata y tiene relativamente alto grado de reproducibilidad. Los valores normales del EMI corresponden aproximadamente al Percentilo 75, ajustado según edad y sexo.⁵⁰ Véase **Figura Nº 6**.

Lorenz *et al.*, observaron en un meta-análisis de 8 estudios relevantes, que reclutó más de 31000 individuos, que el incremento de 0.1mm en el EMI aumentó la incidencia de IAM y ACV, con un riesgo relativo de 1.15 y 1.18 respectivamente, ajustados por sexo y edad. A pesar de que la relación entre la diferencia en el EMI y el riesgo no es exactamente lineal para todos los valores de EMI, este resultado ser un predictor fuerte de eventos vasculares futuros.⁵¹

2.3.1b Medición del grado de calcificación coronaria (CACS) por Tomografía Computada Multicorte (MSCT)

La medición del puntaje de calcio (CACS) por Tomografía Computada Multicorte (MSCT) es una herramienta útil dentro de la evaluación no invasiva de las arterias

coronarias y la aorta. Nos otorga información pronóstica más allá de la estratificación proporcionada por la escala de *Framingham* entre los pacientes de riesgo intermedio.^{52, 53} Así, la capacidad de la MSCT para detectar carga aterosclerótica ó calcificación coronaria, está bien establecida.⁵³

A la luz del conocimiento actual, se acepta que la morfología, el área, el volumen, la composición, el grado de inflamación y remodelación de una placa vulnerable, son más importantes que el grado de obstrucción que produce en la luz del vaso ó que el grado de calcificación aislado. En este contexto, con el advenimiento de nueva tecnología y el desarrollo permanente, la MSCT es una técnica promisoría para la detección de placas vulnerables.^{54, 55} Comparada con ecografía intravascular (EIV) en la detección de estenosis coronarias menores del 50%, identifico correctamente placas calcificadas, mixtas y no calcificadas, con una aceptable sensibilidad y especificidad (86% y 69% respectivamente).^{56, 57}

2.3.1c Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La Resonancia Magnética Nuclear es un método no invasivo que permite determinar la estructura vascular tridimensional, detectar la presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes de alto riesgo y optimizar la terapia en pacientes individuales.⁵⁸

La RMN diferencia varios componentes de la placa de ateroma, incluyendo núcleo lipídico, capsula fibrosa delgada, calcio y formación de trombos. Además, una ventaja de esta técnica de imágenes es el bajo riesgo que conlleva su utilización, tanto por evitar la manipulación de catéteres, como los contrastes iodados y la exposición a los rayos X. Sin embargo, la visualización de las arterias coronarias mediante este método, aún presenta ciertas limitaciones debido al pequeño tamaño de estos vasos, a su localización profunda y a la movilidad que presentan durante el ciclo cardíaco.⁵⁸

2.3.1d Imágenes que utilizan Radionucléidos

La tomografía computada por emisión de positrones (PET) y la tomografía computada por emisión de fotón simple (SPECT) son técnicas prometedoras en cuanto a la identificación de placas vulnerables, mediante la cuantificación del nivel de inflamación dentro de éstas. Al respecto se están desarrollando radio trazadores, capaces de cuantificar a nivel de la circulación periférica y carotídeas, el reclutamiento de macrófagos, la generación de células espumosas, la producción de metaloproteinasas, la apoptosis de los macrófagos y su metabolismo.⁵⁹

La PET utilizando 18-fluoro-deoxi-glucosa marcada (FDG-18) parece ser la mejor técnica para este propósito. Sin embargo, la identificación de las lesiones inflamatorias a nivel coronario resulta dificultosa debido al pequeño tamaño de las placas, a los movimientos respiratorios y cardíacos, y a la falta de radio trazadores más específicos.⁵⁹

2.3.2 Imágenes Invasivas

2.3.2a Ecografía Intravascular

En la actualidad la EIV nos provee información acerca de la placa coronaria, es decir morfología, volumen y composición, de la luz del vaso y de la pared arterial, por lo que es el método de elección para la evaluación invasiva de placas vulnerables.⁵⁷

La EIV tiene alta sensibilidad y especificidad para identificar placas vulnerables, ya que tiene la capacidad de identificar cuatro de sus criterios mayores y tres de los criterios menores. Su principal desventaja es la resolución, que imposibilita visualizar la cápsula fibrosa fina, típicamente menor de 65 micrones.⁵⁷

3) Tratamiento

3.1 Bases conceptuales para el tratamiento del paciente vulnerable

Un control adecuado de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales reduce significativamente la mortalidad, como nos han demostrado grandes estudios de cohorte y múltiples ensayos clínicos randomizados. Se sabe que determinar el grado de riesgo global de un individuo es fundamental ya que éste es el principal determinante de la intensidad del tratamiento. Caracterizar cada uno de los factores de riesgo por separado y reducir solo aquellos considerados como anormales hace perder la mayoría del beneficio clínico potencial.^{14, 15}

Otro concepto importante es el de estabilización de placa, planteado a partir de la observación de que el descenso en los niveles plasmáticos de colesterol LDL disminuía eventos coronarios significativamente sin mostrar una regresión sustancial a nivel de la placa aterosclerótica, demostrada por angiografía.⁶⁰

Con el perfeccionamiento de nuevos métodos de diagnóstico por imágenes, ha mejorado sustancialmente la posibilidad de medir la regresión de placa. Conceptualmente los objetivos del tratamiento intensivo y precoz de los factores de riesgo, implica la estabilización de la placa vulnerable.

3.2 Descender los niveles de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL) en sangre

Numerosa evidencia proveniente de estudios clínicos randomizados, avalan diferentes medidas para descender drásticamente los niveles plasmáticos de colesterol LDL que conduzcan a la estabilización de placa, estimulando firmemente el tratamiento intensivo con estatinas. Con niveles de LDL por debajo de 100 mg/dl se reducen significativamente los eventos cardiovasculares mayores a la vez que el beneficio del tratamiento con estatinas es progresivamente menor cuando los niveles descienden por debajo de este valor.^{61 62 63, 64 14}

Varios estudios realizados con métodos de diagnóstico por imágenes, fueron publicados durante los últimos años para determinar el efecto del tratamiento con estatinas sobre la regresión de placa, tanto en arterias coronarias como en placas carotídeas.

Como hemos mencionado anteriormente, el estudio REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) mostró que la terapia con 80 mg de atorvastatina frente a pravastatina 40 mg, impide la progresión de placa. Véase **FIGURA Nº 7**.

Nissen *et al* estudiaron también el efecto del tratamiento intensivo con rosuvastatina en la regresión de placas coronarias con EIV y luego de 2 años de seguimiento se observó una reducción marcada de los niveles de LDL, asociada a un 11.1% de reducción del volumen de la placa aterosclerótica.^{33 65}

Además durante el año 2007 se reportó que el tratamiento con 40 mg de rosuvastatina está asociado a una disminución de la progresión del espesor-intima-media en pacientes

de muy bajo riesgo cardiovascular. ⁶⁶

3.3 Aumentar el HDL e incrementar el transporte reverso del colesterol

Actualmente existe evidencia suficiente que enfatiza en el aumento en los niveles de colesterol HDL como objetivo del tratamiento, independientemente de los valores de LDL. ⁶⁷ El aumento de un tan solo 1 mg/dl en la concentración de HDL, demostró una reducción del 1.1% de riesgo de sufrir eventos cardiovasculares a 5 años. ⁶⁸

Mediante cambios en el estilo de vida, con una dieta adecuada y ejercicio regular, la administración de Niacina y fibratos, aumentan el HDL en rango limitado. Estas drogas han demostrado prevenir la aparición de eventos coronarios mediante la elevación de los niveles plasmáticos de HDL colesterol pero sin efecto sobre la mortalidad. ⁶⁹

El Torcetrapib, un inhibidor de la proteína transportadora de esteroides de colesterol (CTEP), surgió como una droga capaz de aumentar hasta un 50% los niveles de HDL y con el beneficio adicional de reducir el LDL ⁷⁰

En el ensayo ILLUMINATE (*Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact on Atherosclerotic Events*) un estudio de grandes dimensiones donde se incluyeron 15.607 pacientes, diseñado con puntos finales de relevancia clínica para comparar una nueva combinación Torcetrapib/Atorvastatina frente al tratamiento habitual con Atorvastatina/placebo. Manteniendo el LDL debajo de 100 mg/dl, la rama torcetrapib mostró un perfil lipídico que se modificó sustancialmente, el HDL aumento un 70%, el LDL disminuyó un 24%, mientras que paralelamente la presión arterial aumento 5 mmHg en promedio. El ensayo tuvo que ser detenido prematuramente debido a un incremento del 27% de los eventos cardiovasculares mayores y un 58% en la mortalidad total en la rama Torcetrapib/Atorvastatina, respecto al grupo de pacientes tratados con atorvastatina solamente. ⁷¹

Finalmente, la Apolipoproteína A-I Milano, una forma sintética de HDL, ha recibido especial atención. Tras la administración de Apolipoproteína A-I Milano demostró inducir la regresión aguda de placa, sumada a una reducción significativa de marcadores de vulnerabilidad, en muy corto plazo, en modelos experimentales de aterosclerosis. ⁷²

3.4 Reducir el potencial trombogénico de la sangre

Diferentes esquemas terapéuticos fueron evaluados con drogas antitrombóticas y/o anticoagulantes como opciones posibles para la estabilización de placa de pacientes asintomáticos. ⁷³ La terapia con dosis bajas de aspirina (50 a 125 mg/día) esta indicada en pacientes con más de 6% de riesgo a 10 años, no hipertensos o con hipertensión arterial controlada y sin contraindicaciones formales para la antiagregación. ⁷³

Sin embargo, el estudio CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*) un ECR con 15603 pacientes, diseñado para evaluar la terapia anti-plaquetaria dual en prevención primaria, sugirió que la terapia combinada con aspirina + clopidogrel en pacientes sintomáticos de alto riesgo

sería superior a la aspirina sola. La reducción del punto final primario (IAM+ACV+MS) obtenida en este subgrupo de pacientes fue del 6.9% en el grupo aspirina+clopidogrel frente a 7.9% en la rama placebo, con un riesgo relativo de 0.88% (IC95% 0.77 a 0.998 $p=0.046$)^{74 75}.

Otros avances en terapia antitrombótica incluyen como opción terapéutica efectiva al Prasugrel, al inhibidor directo de la trombina Bivalirudina y al inhibidor del factor Xa Fondaparinux, aunque el rol de estos nuevos fármacos en pacientes asintomáticos con riesgo intermedio no fue evaluado aún en ECR.^{76 77 78}

3.5 Mejorar la función endotelial, reduciendo la vasoconstricción

Se postuló que tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como los antagonistas del receptor de Angiotensina II AT₁ (ARA II) tendrían un efecto antiaterosclerótico directo, independiente de su acción sobre el descenso de la presión arterial. Así, la inhibición de la angiotensina II mediante estas drogas, tendría un efecto beneficioso adicional sobre la función endotelial, promoviendo la vasodilatación e inhibiendo la vasoconstricción, que ayudaría a entender su traducción clínica en términos de reducción de la mortalidad.^{79,80}

Los ARA II al bloquear los receptores AT₁, inhiben la actividad metaloproteínasa dependiente de prostaglandina E₂, la cual contribuye a la ruptura de placa, soportando su efecto estabilizador de placa.⁸¹

Un sub-estudio del estudio EUROPA, en 250 pacientes estables de moderado riesgo, que comparó perindopril contra placebo, mostró que no hubo diferencias en la progresión de la placa aterosclerótica coronaria medida por EIV, a 3 años de seguimiento. Probablemente porque ambos grupos estaban recibiendo tratamiento con estatinas.⁸²

3.6 Inhibición de la expresión de citocinas inflamatorias y proteasas, reducción del stress oxidativo, inhibición de la transcripción génica.

En este campo hay varias drogas como los antibióticos, antioxidantes ó el ácido fólico que han sido evaluadas en ECR, con resultados negativos. Otras como los inhibidores de las metaloproteinasas, los inhibidores de la ciclooxigenasa₂, ácidos grasos omega-3 ó la vacuna antigripal, con evidencia insuficiente o muy controversial y finalmente nuevas vías de tratamiento posibles, como los antagonistas PPAR, que se encuentran todavía siendo evaluadas a nivel experimental ó en etapas precoces de la investigación clínica.

Se puede apreciar en la siguiente **TABLA N° 2** la clasificación de las terapias sistémicas que propusieron Ambrose y D`Agate, a modo de resumen categorizado, para la estabilización potencial de la placa vulnerable que llevaría a prevenir el infarto agudo de miocardio.⁸³

La trascendencia del tratamiento médico intensivo ha sido validada por un ECR importante, el ensayo COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) que reclutó 2287 pacientes con riesgo intermedio. Un 12%

estaban asintomáticos, aproximadamente un tercio tenía angina crónica estable en clase funcional I; fueron randomizados a recibir tratamiento médico intensivo como en prevención secundaria contra tratamiento médico + angioplastia transluminal coronaria (ATC). No se encontraron diferencias significativas en el punto final primario, muerte-IAM-ACV, entre ambos grupos (20.0% vs. 19.5%; hazard ratio, 1.05; IC95%, 0.87 a 1.27; P=0.62).⁸⁴

Discusión:

Estimación del Riesgo Global. Nuevos Paradigmas.

Si bien el desarrollo de la aterosclerosis comienza a edad temprana y progresa con el tiempo, la velocidad de dicha progresión es en gran medida impredecible y difiere marcadamente en individuos aparentemente comparables. Para cada nivel de exposición a los factores de riesgo, la magnitud de la enfermedad aterosclerótica varía en forma considerable, probablemente esto se deba a diferencias genéticas en la susceptibilidad a la aterosclerosis.

La comprensión de ambas premisas es lo que ha conducido a la estrategia de identificación del paciente vulnerable, entendido como el individuo susceptible al desarrollo de aterosclerosis y por lo tanto con mayor riesgo de sufrir sus complicaciones potencialmente más graves.

La prevención primaria efectiva requiere una estimación de riesgo adecuada para seleccionar el tratamiento más apropiado.¹⁵ Resulta atractiva entonces una estrategia basada esencialmente en la detección no invasiva de aterosclerosis subclínica, complementando a la aproximación tradicional de riesgo mediante los factores de riesgo cardiovasculares.

Recientemente el grupo de expertos que conforman *The Screening for Atherosclerosis Prevention and Education Task Force* (Grupo SHAPE) ha publicado un informe, basado en un modelo de individuo susceptible al desarrollo de aterosclerosis subclínica con sus potenciales complicaciones trombóticas y arritmogénicas, donde se postula cómo podría estratificarse mejor este tipo de pacientes de riesgo intermedio con tests diagnósticos adicionales y cómo someterlo a un tratamiento intensivo precoz de sus factores de riesgo ó incluso a una alternativa terapéutica intervencionista.¹⁷

Evidentemente ante esta postura surgen algunas dificultades. La primera es que, un programa de prevención primaria basado en estas premisas, con los métodos diagnósticos adicionales disponibles actualmente, no sería posible. Partiendo de la base de que ningún test diagnóstico nos proporciona la exactitud, reproducibilidad, ni los costos necesarios para el tamizaje e identificación de placas coronarias vulnerables en la población general. Asimismo todavía hacen falta más datos, para demostrar efectivamente cuánto mejora la búsqueda de aterosclerosis subclínica, a la estratificación de riesgo tradicional. Por último, las herramientas necesarias para implementar la detección sistemática de aterosclerosis subclínica, tal como se plantea el Grupo SHAPE, no están aún a nuestro alcance, dada la infraestructura de nuestro sistema de salud regional.

De todas formas, como se planteó en el consenso argentino de expertos en la materia, llevado a cabo durante el año 2006, existen opciones racionales para intentar soslayar dichas

dificultades, que intentan destacar el concepto clínico de paciente vulnerable independientemente del medio asistencial donde el médico de desempeño.

Esta estratificación de acuerdo con la complejidad de la institución, promueve la detección precoz de lesiones ateroscleróticas subclínicas con el propósito de actuar sobre ellas activamente para dejar de percibir las en un futuro y remarca la aplicación criteriosa en la práctica clínica diaria de los elementos complementarios de diagnóstico y pronóstico discutidos.

Marcadores Séricos. Dosar ó No Dosar?

Los marcadores son elementos “testigo” del desarrollo de un fenómeno y aunque su presencia nos orienta a mayor riesgo, modificarlo para prevenir o mejorar la enfermedad es imposible o no aporta beneficio, tal como vimos que ocurrió con la homocisteína.

Algunos autores los han denominado factores de riesgo “condicionales” debido a la capacidad de algunos de estos nuevos factores de riesgo de influenciar los efectos de los factores de riesgo tradicionales.¹⁰

Parece adecuado, tal como sostienen algunos autores entre ellos el grupo TIMI, asociar múltiples biomarcadores ya sean de inflamación (PCR-Us), de necrosis miocárdica (Troponina), de aterosclerosis acelerada (Hemoglobina Glicosilada), de daño vascular (*Clearence* de creatinina y/o Cistatina C), de estrés hemodinámico (BNP) y del metabolismo lipídico (LP-PLA₂). De esta manera se logra potenciar la detección de grupos de riesgo. Además nos permiten conjeturar acerca de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, que en un futuro próximo serán el sustrato para diseñar nuevos tratamientos más específicos. Pese al entusiasmo creciente que generan estos marcadores, se deberían esperar los resultados de nuevos estudios prospectivos, para determinar con precisión su utilidad real, sobretodo en prevención primaria.

Se acepta recomendación IIA el uso de marcadores inflamatorios en la práctica clínica para la detección de enfermedad cardiovascular y destacándose el rol de la PCR-Us en la estratificación de pacientes de con riesgo intermedio, así como los que están recibiendo tratamiento con estatinas.⁸⁵

Algunos autores sostienen que en el tamizaje de pacientes asintomáticos con riesgo intermedio, la utilización de biomarcadores humorales no tiene utilidad clínica por su demostrada baja especificidad.¹⁹ De hecho los resultados son heterogéneos, como se vio anteriormente niveles elevados de homocisteína en sangre marcan un riesgo cardiovascular aumentado, su rol no es causal y disminuir sus niveles no solo no es útil sino que puede ser dañino.⁴² Respecto de la Lp(a) y su implicancia en el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares, su cuantificación sería costo-efectiva en un grupo seleccionado de pacientes, pero hacen falta más estudios que aclaren la independencia y la causalidad de

esta asociación.⁴³ Acerca de la MPO casi toda la información que manejamos hasta ahora, es en el contexto de los SCA, su valor en pacientes asintomáticos para la estratificación de riesgo es desconocido.⁴⁵ Por último, la LP-PLA₂ plasmática aparece como un potencial predictor de enfermedad cardiovascular, pero hace falta datos más concretos acerca de su independencia de los valores de LDL colesterol.³⁷

Individualmente la *Proteína C Reactiva (PCR)* es el marcador que más ha prosperado, generando mayor interés y controversias. No hay datos firmes que demuestren que reducir sus niveles *per-se* baje el riesgo cardiovascular.³² Incluso, el test de PCR no reúne aun los tres criterios mayores de una prueba de selección efectiva siendo que su exactitud es incierta, la confiabilidad es pobre y la probabilidad de beneficio es controversial.

Sabemos al respecto que el uso inapropiado de pruebas de selección incluso puede resultar perjudicial.¹⁹

La controversia en torno a la real utilidad de la PCR-Us para sumar poder predictivo, es interesante. El enfoque americano liderado por Ridker *et. al.* publicó un meta-análisis basado en el estudio de diferentes poblaciones, donde concluyeron que la PCR-Us duplicaba el valor predictivo de los factores de riesgo.³² Mientras tanto, datos de estudios europeos señalan para la PCR un área bajo la curva ROC de un modesto 0.65 que no supera a factores de riesgo clásicos como el colesterol, la hipertensión arterial ó incluso al de otros nuevos factores de riesgo.⁸⁶ Más recientemente el estudio JUPITER, un ECR de grandes dimensiones, en sus conclusiones preliminares propone el uso de los niveles de PCR-Us además de los de LDL colesterol, para guiar el objetivo de la terapia con estatinas en prevención primaria.³⁴

Por último, a pesar de que a PCR-Us en los grandes ECR mostró diferencias significativas en cuanto a la reducción del riesgo relativo, la reducción del riesgo absoluto no justifica por el momento, su utilización rutinaria. A través de los resultados encontrados en los grandes grupos de individuos estudiados, este marcador resulta metodológicamente insuficiente y su valor en el paciente individual parece escaso. Asimismo, en nuestro medio hospitalario dada su amplia variabilidad, su accesibilidad limitada y datos prospectivos insuficientes, tomados como parámetros determinantes de costo-efectividad, parece adecuado postular que los mencionados marcadores séricos, incluida la PCR-Us, no han encontrado aún un valor adicional en la estratificación de riesgo de la enfermedad ateroscleróticas coronaria, más allá del otorgado mediante el control estricto de los factores de riesgo tradicionales.

Qué esperar de las Imágenes.

Actualmente se recomienda el uso de métodos de diagnóstico por imágenes no invasivos para el tamizaje de un patrón arterial anormal, estructural y funcional,

particularmente en aquel grupo de pacientes asintomáticos con riesgo intermedio.⁵³ Estos estudios incluyen, una ecografía doppler carotídea con medición del espesor intima-media y el puntaje de calcificación coronaria por tomografía computada multicorte. Otros métodos sugeridos para la detección de placa aterosclerótica con inflamación son la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía por emisión de positrones (PET) para medir la actividad de placa.⁸⁷

La estratificación de riesgo mediante imágenes no invasivas, no resulta nada simple. Frecuentemente encontramos pacientes con EMI aumentado, e incluso con placas carotídeas, sin enfermedad coronaria, a la vez que puede haber un DVC con IMT normal, en pacientes con placas coronarias con alto riesgo de ruptura.⁵⁰

Particularmente MSCT esta encontrando su lugar en la práctica rutinaria, para la evaluación no invasiva en la detección de placas vulnerables. Para ello requiere un análisis detenido, con imágenes de alta calidad y precisión, prestando especial atención a la composición de la placa y su cuantificación.^{50 57} Esto que parece estar reservado para centros especializados, pues cabe destacar que el grado de calcificación de una placa no es sinónimo de placa vulnerable, sino que estas pueden existir sin que la presencia de calcio en la placa sea evidenciable. De todos modos, futuros avances técnicos probablemente incrementen la precisión de la MSCT y la transformen en una poderosa modalidad de imagen para el diagnóstico y el seguimiento de placas ateroscleróticas.

La clave parece radicar en métodos más modernos y sofisticados, como la RMN ó la PET con 18-FDG, que nos permitan el estudio de la pared arterial, las características de la placa vulnerable y su evaluación funcional con radiotrazadores.

Otro escenario novedoso se plantea a nivel de la prevención secundaria, en donde pacientes que van a ser sometidos a una coronariografía, son plausibles de ser evaluados con métodos de imágenes invasivos, con un riesgo y un costo agregados mínimos.

Opciones Terapéuticas

- Simplemente descender los niveles de LDL y aumentar el HDL en sangre o hay algo más?

Se ha consolidado la idea de que el riesgo cardiovascular se correlaciona de forma lineal con los niveles de LDL, al menos hasta una concentración de 60 mg/dl. Como hemos visto, las estatinas han demostrado, en diferentes estudios clínicos randomizados, reducir la mortalidad en prevención primaria. En este contexto, es necesario aclarar también que todo aquello que descende los niveles de colesterol LDL, no se acompaña de una reducción en la mortalidad, por lo que parece adecuado indicar el tratamiento agresivo sin demora, sólo cuando al caracterizar el riesgo la tasa de eventos supere el 15% a diez años.

Cabe destacar que a pesar de que la terapia con altas dosis de drogas hipolipemiantes redujo efectivamente los eventos isquémicos en varios estudios realizados en

pacientes con síndrome coronario agudo, el tratamiento rutinario con altas dosis de estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular estable y más aún en pacientes asintomáticos, es sin duda cuestionable y no ha demostrado aun ser costo-efectivo, ni ha logrado reducir la mortalidad en esta franja de individuos.⁸⁸

El estudio ILLUMINATE ha desatado fuerte controversia en la comunidad científica. Inesperadamente fue suspendido por el comité de control de eventos, por haberse detectado un incremento de la incidencia de muerte en el grupo tratado con torcetrapib, con 93 muertes contra 59 en el grupo tratado con atorvastatina + placebo (RR: 1.58 IC95% 1.1-2.2). La tendencia se observó en las muertes causadas por cáncer, pero la incidencia de eventos cardiovasculares también aumentó significativamente, lo que implica un fracaso en la capacidad de prevenir la progresión de aterosclerosis y sus complicaciones, justamente el objetivo con el cual el ensayo fue diseñado.

- Reducir el potencial trombogénico de la sangre. Hay fundamentos?

Una estrategia que incluya aspirina a dosis bajas es el patrón de oro y está ampliamente extendida debido a su excelente relación costo-beneficio. Novedosamente el estudio CHARISMA sugirió un beneficio del tratamiento adicional con clopidogrel en pacientes con aterotrombosis sintomática y un perjuicio en los pacientes con múltiples factores de riesgo pero asintomáticos. Esto ocurrió porque, en forma post-hoc y conociendo los resultados del ensayo, se observó que los pacientes sintomáticos se veían beneficiados de la terapia antiplaquetaria dual. Así, en el análisis por subgrupos, se formó un nuevo subgrupo, denominado “aterotrombosis clínicamente evidente”. Formalmente resulta un neologismo ad-hoc. Esto puede ser interpretado como una forma de manipulación de los resultados. Parece prudente establecer entonces que la asociación de aspirina + clopidogrel no demostró aún beneficios en nuestra población de pacientes vulnerables, que de hecho mostraron un daño debido al incremento de la incidencia de sangrados. Se observó un comportamiento dispar en pacientes sintomáticos con una respuesta beneficiosa a la terapia dual.

- Mejorar la función endotelial. Equilibrio entre efectos antiateroscleróticos adicionales y eficacia al disminuir la presión arterial.

Diferentes investigaciones han demostrado que tanto los IECA como los ARA II, además de bajar la presión arterial tienen un efecto antiaterosclerótico directo por mecanismos complejos. Ahora bien, si tomamos la evidencia dada por los resultados de estudios clínicos randomizados es necesario aclarar que toda ventaja adicional aparente resulta puramente especulativa. Al respecto solo resta aclarar que, en determinados estudios aspectos fisiopatológicos parciales pretenden ser sustitutos de peor evolución alejada, por lo que fueron denominados puntos finales subrogantes, pero no deben ser más el sustrato que genere nuevas hipótesis de ECR que las confirmen a través de puntos finales duros como Muerte, IAM ó ACV.

- *Terapias locales para el tratamiento de placas vulnerables. Son una opción en prevención primaria?*

Permanentemente aparecen nuevas drogas en el mercado con ventajas sobre diferentes aspectos fisiopatológicos que suponemos deberían ser beneficiosas, que luego se evalúan en ECR y no tienen la repercusión esperada o lo que es aún peor resultan perjudiciales. Por eso, a pesar de los avances mencionados y las múltiples estrategias disponibles, muchos eventos continúan ocurriendo en pacientes a pesar de recibir el tratamiento médico óptimo. Resulta novedoso entonces plantearse si no sería útil complementar este enfoque farmacológico sistémico agresivo, con una terapia local efectiva para el tratamiento de lesiones con alto riesgo de ruptura, que incluya intervenciones mecánicas invasivas.

Desde el advenimiento de los *stents* liberadores de fármacos (SLF) varios expertos han propuesto la implantación de dichos *stents* en placas vulnerables no estenóticas, como tratamiento profiláctico. Si miramos la tasa de trombosis aguda y subaguda, 0.5 a 1%, para una complicación potencialmente fatal, resulta inaceptable tal riesgo para un procedimiento de prevención primaria, por lo que esta práctica no puede ser recomendada.

Es un hecho que por el momento la intervención percutánea no disminuye la mortalidad, ni el riesgo de infarto, en pacientes con enfermedad coronaria estable. La estrategia de espera de evolución permite llegar a la revascularización solamente cuando aparezcan indicios de fracaso con fármacos, como es el caso de la angina grave y refractaria. Evaluaciones periódicas nos permitirían detectar en qué momento se tornaría beneficiosa la revascularización.

Reflexiones acerca del problema.

En prevención primaria existe una tendencia establecida a utilizar todas aquellas estrategias con probada eficacia en la reducción de eventos en prevención secundaria ó en el síndrome coronario agudo. En éste sentido, el tratamiento medico agresivo aplicado a pacientes vulnerables implicaría resultados presumiblemente favorables.

Al trasladar todo esto hacia pacientes asintomáticos de alto riesgo como parte de un enfoque terapéutico sistémico intensivo para intentar reducir la vulnerabilidad de placa, se comprobó que el beneficio es mayor cuanto mayor es el riesgo absoluto del paciente y que el éxito se relacionaba con el control integral de todos los factores de riesgo y no con la disminución de valores absolutos aislados.¹⁴

El descenso marcado de cualquiera de los factores de riesgo no controlados, como parte de dicha estrategia integral no se discute, en tanto que la incógnita se refiere a la interrupción de diferentes mecanismos fisiopatológicos nuevos y por lo tanto menos estudiados pero que incrementarían el riesgo de ruptura de placa. Contamos con datos

provenientes de investigaciones de la biología celular de la desestabilización de placa, en menor medida con datos epidemiológicos, pero todavía poseen escasa evidencia en ECR de grandes dimensiones.

El problema se genera cuando un razonamiento fisiopatológico es tomado como criterio de selección del tratamiento. En cuyo caso podemos ocasionar un perjuicio clínico sobre problemas de salud relevantes, a partir de una presunción que no tiene sustento en experiencias terapéuticas más amplias.

No siempre resulta posible diferenciar un mecanismo fisiopatológico asociado de la enfermedad independiente. Es por eso que debemos entender a la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica como algo complejo y evitar atribuirle el eventual beneficio clínico obtenido, a un solo aspecto de la misma, pues nos puede conducir a cometer errores de dimensiones epidémicas.

Un problema ineludible acerca de las enfermedades cardiovasculares surge cuando se tornan sintomáticas, complicadas y/o terminales y tiene que ver con los gastos enormes que le generan al sistema de salud. Si tomamos en cuenta la prevalencia de la enfermedad, años de vida perdidos prematuramente ó incapacidad ó pérdida de la calidad de vida por causa cardiovascular, dentro de un modelo de análisis de costo-efectividad, surge como opción que la búsqueda de aterosclerosis subclínica resultaría costo-efectiva.

El planteo del Grupo SHAPE resulta lógico como el modelo actual de costo-efectividad, basada en la evidencia. Ahora bien, en nuestro ámbito resulta poco factible implementar tal programa de detección de aterosclerosis subclínica que requiere de estadísticas muy sólidas y ECR de grandes dimensiones nuevos, que comparen la mencionada estrategia con los cuidados habituales u otras estrategias alternativas en prevención cardiovascular. Esto conlleva un costo elevado y un planeamiento que por el momento no está reportado que esté programado.

Finalmente, resulta imprescindible que las diferentes intervenciones en prevención primaria, como parte de una estrategia costo-efectiva, consideren resultados eficaces a aquellos que se trasladan a una reducción en la mortalidad o en la incidencia de puntos finales tales como IAM o ACV, con mínimos efectos adversos. Se sabe que, de la capacidad de modificar los factores de riesgo o aspectos fisiopatológicos de la enfermedad y del análisis epidemiológico u observacional, surge una inferencia causal que debe ser demostrada en ensayos con diseño adecuado que identifiquen factores confundidores, para poder transformarse en una recomendación médica confiable.

Conclusiones:

- Identificar pacientes vulnerables sería de gran utilidad pronóstica y terapéutica, ya que en la actualidad llegamos demasiado tarde al diagnóstico de enfermedad coronaria. El manejo clínico de dichos pacientes representaría una herramienta invaluable para reducir el impacto de las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones, en la sociedad actual.

- Una “nueva” estratificación de riesgo cardiovascular global en sujetos asintomáticos es necesaria para detectar individuos antes de la ocurrencia de complicaciones clínicas más graves que resulten potencialmente mortales o invalidantes y que ocasionen elevados costos al sistema de salud.

- Probablemente el futuro avance hacia la utilización de marcadores de vulnerabilidad, diferentes a la obstrucción arterial o los test de inducción de isquemia y sea factible detectar aterosclerosis subclínica en pacientes categorizados.

- Existe la necesidad fundamental de desarrollar tecnologías costo-efectivas para detectar la enfermedad antes de la presencia de síntomas y así optimizar el uso del arsenal terapéutico de validada eficacia que tenemos a nuestro alcance.

- En la República Argentina la detección precoz y el tratamiento intensivo de la aterosclerosis subclínica, a través de la mejora de los puntajes clínicos y la correcta utilización de nuevos métodos diagnósticos, conlleva diversas dificultades adicionales de índole socioeconómica y de acceso a la tecnología.

- En todos los lugares del territorio de nuestro país, se puede manejar el concepto clínico de “paciente vulnerable” e intervenir adecuadamente en la evolución de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular, en distintos ámbitos de la Salud Pública, de acuerdo a la complejidad del centro donde se trabaje.

Bibliografía:

1. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
2. Badimon J, Badimon L, Fuster V. Fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica coronaria. *Clin Invest Ateroscl*. 2002;14:258-71.
3. Muntaner J, Badimon J, Piredda A. Placa y sangre vulnerable. *Revista del CONAREC*. 2006;86:175-82.
4. Association. AH. *Heart Disease and Stroke Statistics -2004 Update*. American Heart Association. Disponible en: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4591>. Accedido Mayo 2008.
5. *Organización Panamericana de la Salud*. Disponible en: <http://www.paho.org>. Accedido Marzo 2008, 2008.
6. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983;50(2):127-34.
7. Little WC. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66(16):44G-7G.
8. Muller JE, Tofler GH. Triggering and hourly variation of onset of arterial thrombosis. *Ann Epidemiol*. 1992;2(4):393-405.
9. Virmani R, Kolodgie F, Burke A, Farb A, Schwartz S. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-75.
10. Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: Task force #2--What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):1874-86.
11. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-8.
12. Lutgens E, van Suylen RJ, Faber BC, Gijbels MJ, Eurlings PM, Bijnens AP, et al. Atherosclerotic plaque rupture: local or systemic process? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(12):2123-30.
13. Ozer K, Cilingiroglu M. Vulnerable plaque: definition, detection, treatment, and future implications. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7(2):121-6.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
15. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
16. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):1863-74.
17. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*. 2006;98(2A):2H-15H.
18. Vilariño J, Gurfinkel E, Santopinto J, Esper R. Foro para un Consenso de Expertos. El paciente vulnerable. Parte I. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2007;36:46-51.
19. Vilariño JO, Gurfinkel EP, Santopinto JJ, Esper RJ. Foro para un consenso de expertos. El paciente vulnerable. Parte III. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2007;36:180-90.
20. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.
21. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311(8):501-5.
22. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(7):780-8.
23. Scarabin PY, Arveiler D, Amouyel P, Dos Santos C, Evans A, Luc G, et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. *Atherosclerosis*. 2003;166(1):103-9.
24. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for

- atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III15-9.
25. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III2-7.
 26. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C19-31.
 27. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-65.
 28. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100(3):230-5.
 29. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1959-65.
 30. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504.
 31. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352(1):20-8.
 32. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2129-38.
 33. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol*. 2005;96(5A):61F-8F.
 34. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*. 2006;97(2A):33A-41A.
 35. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol*. 2007;100(11):1659-64.
 36. Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1(2):121-5.
 37. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1148-55.
 38. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation*. 2006;113(14):1745-52.
 39. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2004;109(7):837-42.
 40. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1077-80.
 41. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Bmj*. 2002;325(7374):1202.
 42. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1578-88.
 43. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000;102(10):1082-5.
 44. Hazen SL. Myeloperoxidase and plaque vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1143-6.
 45. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108(12):1440-5.
 46. Kathiresan S, Larson MG, Keyes MJ, Polak JF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Assessment by cardiovascular magnetic resonance, electron beam computed tomography, and carotid

- ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham risk strata. *Am J Cardiol.* 2007;99(3):310-4.
47. Braunwald E. Epilogue: what do clinicians expect from imagers? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C101-3.
 48. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation.* 2001;103(17):2171-5.
 49. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002;90(10C):18L-21L.
 50. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, Herrington DM, Lima JA, Roman MJ. 34th Bethesda Conference: Task force #3--What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):1886-98.
 51. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.
 52. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *Jama.* 2004;291(2):210-5.
 53. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(3):378-402.
 54. Cordeiro MA, Lima JA. Atherosclerotic plaque characterization by multidetector row computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C40-7.
 55. de Feyter PJ, Schultz CJ. Computed tomography coronary angiography for screening asymptomatic subjects: a bridge too far? *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):366-8.
 56. Gossel M, Versari D, Hildebrandt H, Mannheim D, Olson ML, Lerman LO, et al. Vulnerable plaque: detection and management. *Med Clin North Am.* 2007;91(4):573-601; ix-x.
 57. DeMaria AN, Narula J, Mahmud E, Tsimikas S. Imaging vulnerable plaque by ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C32-9.
 58. Wilensky RL, Song HK, Ferrari VA. Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C48-56.
 59. Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL, Narula J. Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C57-68.
 60. Vos J. PR. *Progression and regression of coronary atherosclerosis: a review of trials by quantitative angioplasty*: Fuster V ed.; 1996.
 61. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Jama.* 2002;288(23):2998-3007.
 62. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J.* 2008;29(4):499-508.
 63. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9364):1149-58.
 64. Laufs U, Liao JK, Bohm M. Lipid management with statins. The lower the better? *Z Kardiol.* 2004;93(1):4-9.
 65. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama.* 2006;295(13):1556-65.
 66. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *Jama.* 2007;297(12):1344-53.
 67. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *Jama.* 2007;297(5):499-508.
 68. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007;357(13):1301-10.

69. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-85.
70. Waxman S, Ishibashi F, Muller JE. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation*. 2006;114(22):2390-411.
71. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-22.
72. Ibanez B, Vilahur G, Cimmino G, Speidl WS, Pinero A, Choi BG, et al. Rapid change in plaque size, composition, and molecular footprint after recombinant apolipoprotein A-I Milano (ETC-216) administration: magnetic resonance imaging study in an experimental model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(11):1104-9.
73. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. 1998;351(9098):233-41.
74. Bakhru MR, Bhatt DL. Interpreting the CHARISMA study. What is the role of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin? *Cleve Clin J Med*. 2008;75(4):289-95.
75. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-7.
76. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1742-51.
77. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
78. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-16.
79. Bots ML, Remme WJ, Luscher TF, Grobbee DE. PERindopril-Function of the Endothelium in Coronary Artery Disease Trial: the PERFECT study--sub study of EUROPA: rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002;16(3):227-36.
80. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8.
81. Cipollone F, Fazia M, Iezzi A, Pini B, Cuccurullo C, Zucchelli M, et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation*. 2004;109(12):1482-8.
82. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, Garcia-Garcia HM, de Winter S, Ligthart JM, et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol*. 2007;100(2):159-63.
83. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation*. 2002;105(16):2000-4.
84. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
85. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
86. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387-97.
87. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part II: approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1209-18.

Apéndice: Tablas y Figuras.

Tabla N° 1. Clasificaciones vigentes de placa aterosclerótica.

Clasificaciones				
	Tradicional	AHA	Virmani <i>et al.</i>	
			Inicial	Progresión
Placa temprana	Estría grasa	Tipo I: detección microscópica de vesículas lipídicas en íntima y pequeños grupos de células espumosas	Engrosamiento intimal	Ninguna
		Tipo II: estrías grasas macroscópicas, células espumosas en capas con linfocitos y mastocitos	Xantoma intimal	Ninguna
		Tipo III (intermedia): depósitos extracelulares de lípidos entre capas de músculo liso	Engrosamiento intimal patológico	Trombos (erosión)
Placa intermedia (lesión tardía)	Ateroma	Tipo IV: núcleo lipídico bien definido, con posibilidad de disrupción superficial	Ateroma con capa fibrosa	Trombos (erosión)
	Placa fibrosa	Tipo Va: tejido fibroso recubriendo al núcleo lipídico	Ateroma con capa fibrosa delgada	Trombos (ruptura). Hemorragia/Fibrina
Tipo Vb: calcificación		Placa rota cicatrizada, erosión	Nueva ruptura o erosión, con o sin oclusión total	
Tipo Vc: lesión fibrótica con escasos lípidos (puede resultar de trombo organizado)		Placa fibrocálcica (con o sin núcleo necrótico)		
Complicaciones	Placa complicada	Tipo VIa: disrupción superficial	Nódulo calcificado	Trombos (no oclusivos)
		Tipo VIb: hemorragia intraplaca		
		Tipo VIc: trombosis		

Tomado de: Burke AP, Virmani R, Galis Z, *et al.* 34th Bethesda Conference: Task force #2- What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1875. [10]

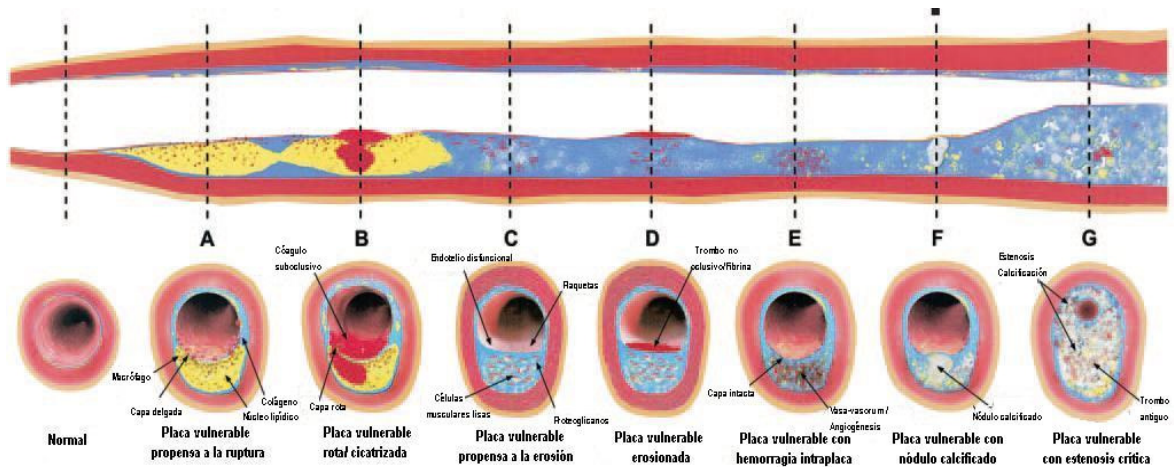


Figura Nº 1. Diferentes tipos de placa vulnerable como causa subyacente de AI/IAM y MS. A. Placa vulnerable propensa a la ruptura con núcleo lipídico importante y cápsula fibrosa delgada infiltrada con macrófagos, B. Placa vulnerable rota con trombo sub-oclusivo en período de organización temprana, C. Placa vulnerable propensa a la erosión con matriz de proteoglicanos y abundantes células musculares lisas, D. Placa erosionada con trombo suboclusivo, E. Hemorragia intraplaca, que responde a la ruptura de vasa-vasorum, F. Nódulo calcificado protruyendo hacia la luz, G. Placa con estenosis crónica, calcificación severa, trombo antiguo y luz excéntrica.

Tomado de: Naghavi, M et al. *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Circulation* 2003;108;1664-1672.

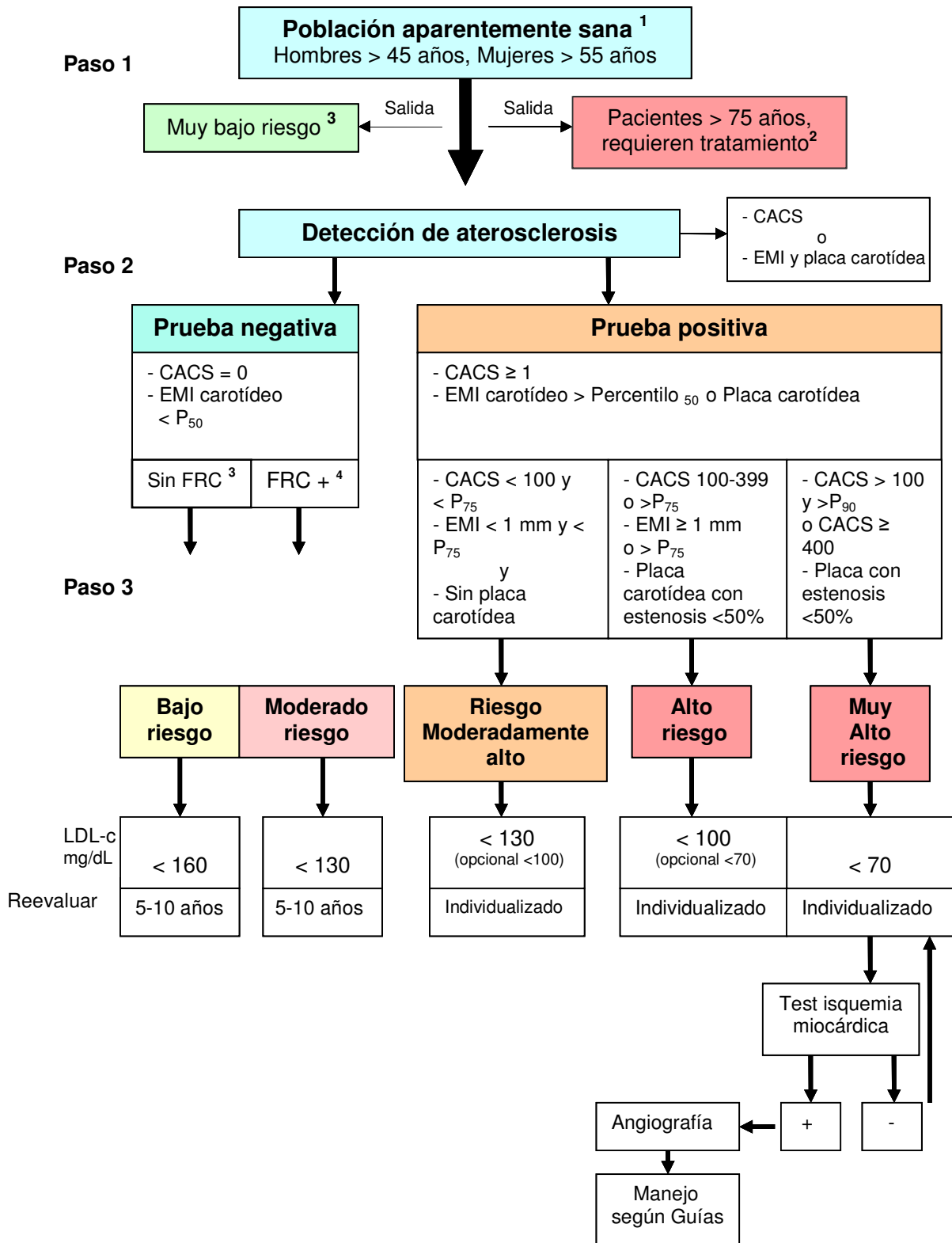


Figura Nº 2. Algoritmo propuesto por el grupo SHAPE para la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos. 1: Sin historia de AI, IAM, accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad vascular periférica; 2: Pacientes > 75 años son considerados de alto riesgo y deben recibir tratamiento sin necesidad de detectar aterosclerosis; 3: No debe presentar ninguno de los siguientes: Colesterol total >200 mg/dL, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, historia familiar, síndrome metabólico; 4: Presenta alguno de los FRC mencionados en 3. P: Percentilo, EMI: espesor medio-intimal, FRC: factor de riesgo cardiovascular, CACS: *Coronary Artery Calcium Score*. Tomado de: Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. *From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report*. Am J Cardiol 2006; 98: 2-15.

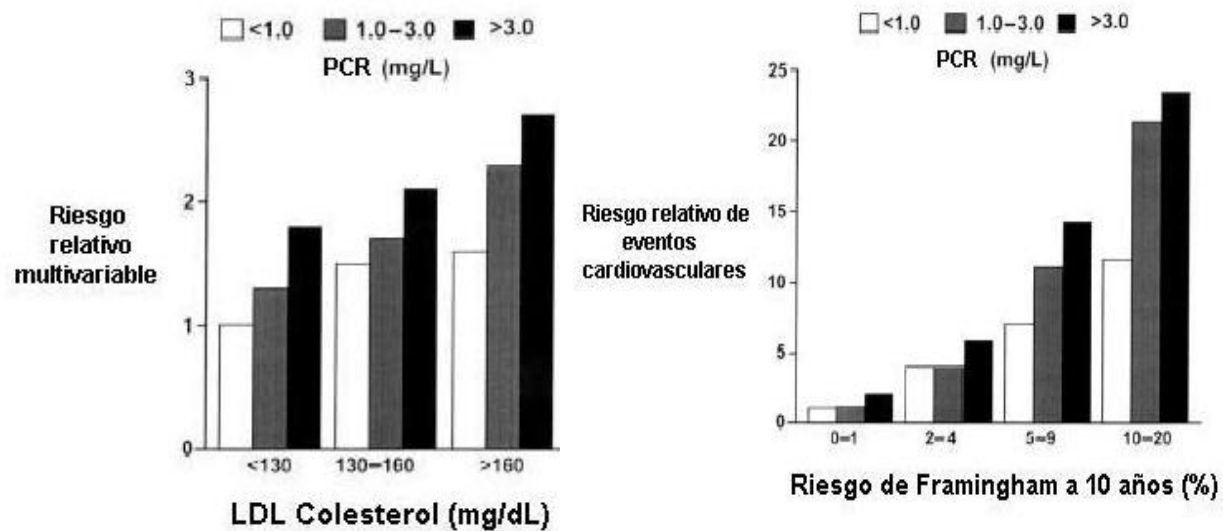


Figura Nº 3. PCR y riesgo cardiovascular en WHS. En mujeres mayores de 45 años sin antecedentes cardiovasculares, puede apreciarse que los niveles séricos de PCR agregaron importante información pronóstica a todos los niveles de LDL-colesterol. Un valor de PCR mayor a 1mg/L se asoció a mayor riesgo relativo multivariable, en cada subgrupo de LDL (gráfico de la izquierda). Además se observa que el dosaje de PCR también agregó información pronóstica a todos los niveles de riesgo de Framingham, presentando mayor riesgo cardiovascular el subgrupo de pacientes con PCR sérica mayor a 3 mg/L (gráfico de la derecha). PCR: proteína C reactiva, WHS: Women's Health Study, LDL: lipoproteína de baja densidad.

Tomado de: Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.* N Engl J Med 2002; 347: 1557-65.

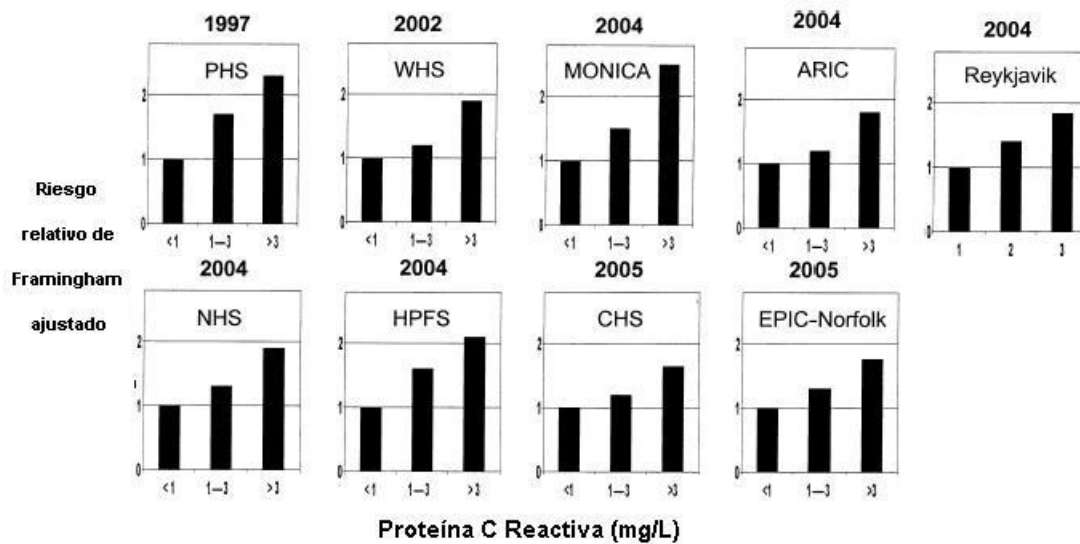


Figura N° 4. PCR y riesgo cardiovascular en otros estudios. La PCR demostró ser un predictor independiente de riesgo cardiovascular en 9 estudios prospectivos importantes, realizados en diversas poblaciones. ARIC: *Atherosclerosis Risk in Communities*; CHS: *Cardiovascular Health Study*; EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*; HPFS: *Health Professionals Follow-up Study*; MONICA: *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*; NHS: *Nurse's Health Study*; PHS: *Physician's Health Study*; WHS: *Women's Health Study*.
 Tomado de: Mora SyRidker PM. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention?* Am J Cardiol 2006; 97: 33A-41A.

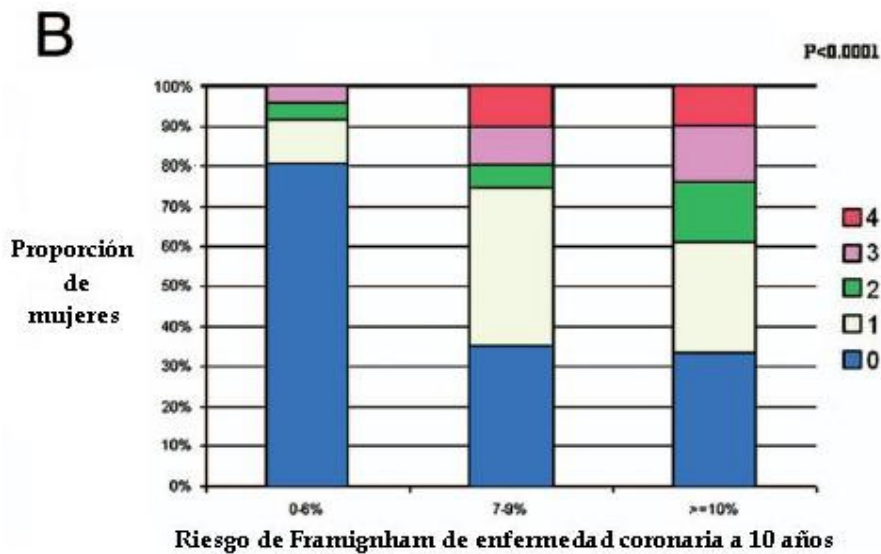
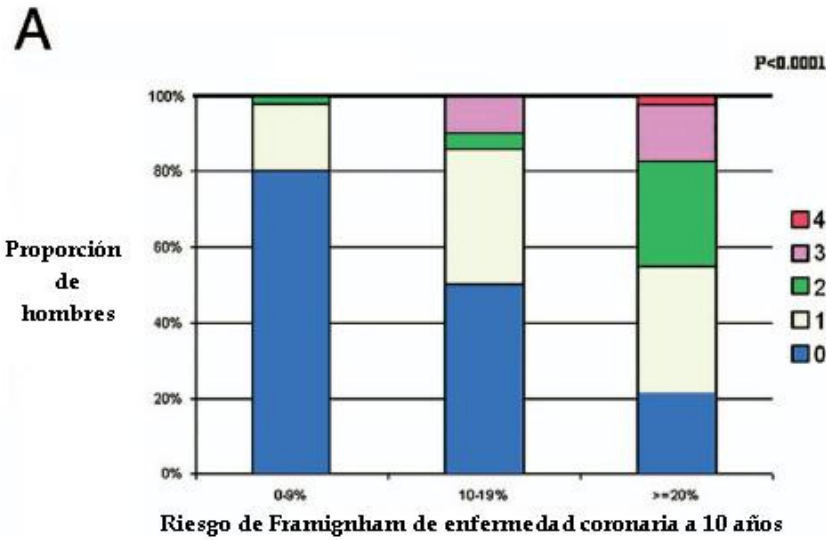


Figura 5.

Nº

Distribución de carga aterosclerótica según sexo y de acuerdo al riesgo cardiovascular basal. Proporciones de hombres (A) y de mujeres (B) con alta carga aterosclerótica (definida como un valor mayor al P80) en 0, 1, 2, 3 y 4 estudios de imágenes que evalúan la presencia de aterosclerosis subclínica (EMI; placas aórticas por RMN; puntaje de calcio aórtico y coronario por MSCT). Los pacientes se muestran agrupados según el riesgo de Framingham. Tomado de: Sanz J, Moreno PR, Fuster V. *The Year in Atherothrombosis. J Am Coll Cardiol*;51:944-955.

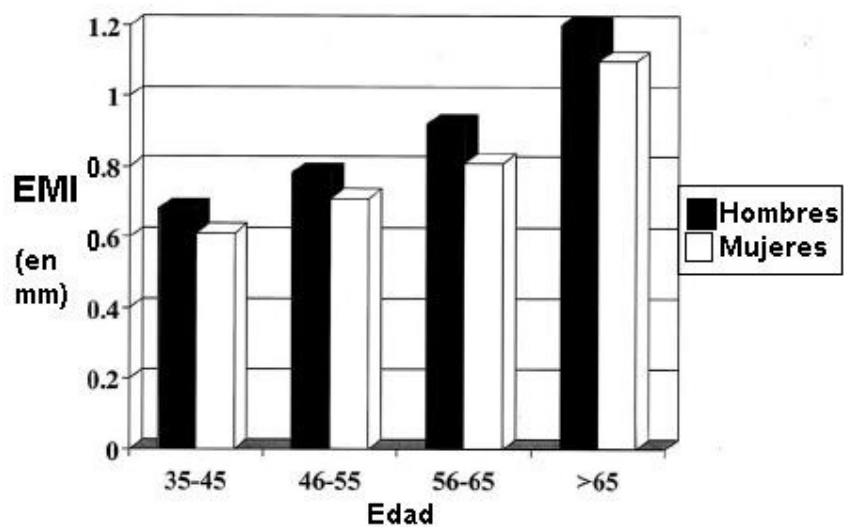


Figura Nº 6. Valores de EMI de carótida: según edad y sexo, representándose el Percentilo 75 (P75). Es de notar que el EMI aumenta con la edad y que generalmente es mayor en hombres. Tomado de: Redberg, R.F., et al., *34th Bethesda Conference: Task force #3--What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis?* *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(11):1886-98.

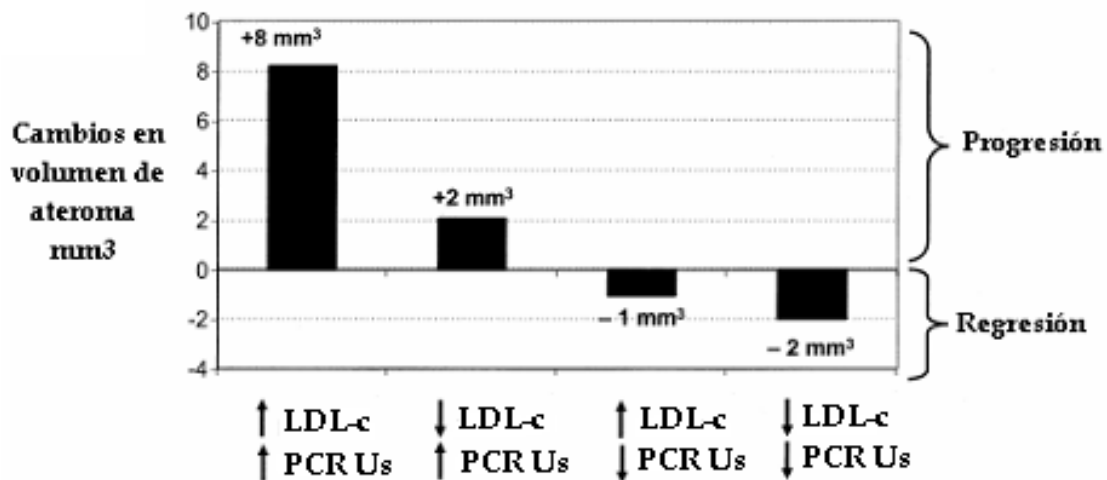


Figura Nº 7. El descenso de los niveles de Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-Us), con terapia agresiva con estatinas, detiene la progresión de aterosclerosis u obtiene regresión del volumen de las placas de ateroma. Cambios observados con ecografía intravascular, en pacientes con enfermedad coronaria, en el estudio *REVERSAL*. ↓: Reducción mayor que la mediana del estudio. ↑: Reducción menor que la mediana del estudio. Tomado de: Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J et al. *Statin therapy, LDL-C, C-reactive protein, and coronary artery disease*. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.

	Terapias	Drogas
Grupo 1	Terapias con plausibilidad biológica y evidencia clínica positiva	Estatinas, IECA*, β -Bloqueantes, Aspirina.
Grupo 2	Terapias con plausibilidad biológica pero evidencia clínica negativa	Antioxidantes, ácido fólico, antibióticos.
Grupo 3	Terapias con plausibilidad biológica pero evidencia clínica conflictiva o no concluyente	β -bloqueantes de los receptores angiotensina, ácidos grasos omega-3, otros agentes antihipertensivos, inhibidores de ciclooxigenasa-2, vacuna antigripal, clopidogrel, inhibidores de metaloproteinasas.
Grupo 4	Terapias con plausibilidad biológica pero sin datos clínicos	Antagonistas PPAR, Inhibidores proteína transferencia ésteres colesterol.

Tabla Nº 2 - Clasificación de terapias sistémicas disponibles para placas vulnerables.

* IECA: inhibidores de enzima conversora de angiotensina. Tomado de: Waxman, Sergio MD; Ishibashi, Fumiyuki MD; Muller, James E. MD. *Detection and Treatment of Vulnerable Plaques and Vulnerable Patients: Novel Approaches to Prevention of Coronary Events. Circulation*; 114: 2390-2411.