

Investigación cardiológica aplicada. Retos en el nuevo milenio

Valentín Fuster

Mount Sinai Medical Center. Nueva York. EE.UU.

Conferencia Miguel Servet del XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología

La adopción de determinados hábitos alimentarios, la vida sedentaria y el tabaquismo han hecho de los síndromes coronarios agudos una enfermedad propia de la vida moderna. Aunque su aparición se ha retrasado unos 10 años, se calcula que en torno al año 2020 la enfermedad cardiovascular será la primera causa de muerte en todo el mundo, a pesar del desarrollo de la terapia de reperfusión y del uso de desfibriladores. Su incidencia se extiende a zonas más deprimidas y afecta cada vez más a personas mayores de 70 años, en general poco representadas en los estudios clínicos y con peor respuesta al tratamiento. Detener el avance de esta epidemia exige el desarrollo de una política de investigación competitiva que incluya una formación rigurosa del personal investigador y unos programas científicos basados en la cooperación y el trabajo en equipo. El éxito de esta estrategia científica se basa en la obtención de fondos públicos y privados para la financiación de lo que serán las áreas prioritarias de investigación cardiovascular en los próximos años: la inmunobiología vascular, la genómica y el trasplante de tejidos y organogénesis. Si a los logros de la investigación sumamos la implementación de sistemas preventivos basados en un lenguaje científico unificado y la educación de la población, será posible actuar de manera eficaz contra la expansión de la enfermedad cardiovascular en el mundo, con todas las consecuencias socioeconómicas que esto comporta.

Palabras clave: *Atherosclerosis. Factores de riesgo. Trasplante de tejidos. Prevención.*

Applied Cardiological Research. Challenges for the New Millenium

Poor eating habits, a sedentary life style, and smoking have made acute coronary syndrome a disease characteristic of modern life. Although the widespread appearance of coronary heart disease has been delayed by 10 years, it is expected to be the primary cause of death in the world by the year 2020, in spite of the development of reperfusion therapy and the use of defibrillators. The incidence of coronary heart disease is spreading to more depressed areas and affecting an increasingly larger number of persons over 70, who are generally poorly represented in clinical studies and respond less favorably to treatment. Detaining the advance of this epidemic demands the development of a competitive research policy that includes rigorous training of researchers and scientific programs based on cooperation and teamwork. The success of this scientific strategy rests on public and private fund-raising to finance the anticipated priority areas of cardiovascular research in the coming years: vascular immunobiology, genome studies, tissue transplantation, and organogenesis. Advances in research complemented by the implementation of preventive measures based on a unified scientific approach and community educational campaigns could act effectively against the spread of cardiovascular disease in the world, thus avoiding otherwise inevitable social and economic consequences.

Key words: *Atherosclerosis. Risk factors. Tissue transplantation. Prevention.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

La incidencia de la enfermedad cardiovascular experimentó un enorme crecimiento desde el año 1900 hasta 1950. Este crecimiento no fue consecuencia de la disminución de las enfermedades infecciosas, sino que constituye un reflejo de la adopción de hábitos de vida perjudiciales, como el tabaquismo, la vida sedentaria, el aumento del consumo de grasas e hidratos de carbono y el estrés¹. Se puede afirmar que la enfermedad coronaria es una enfermedad propia de la civilización moderna. Si nos atenemos a las estadísticas, podría pa-

recer que en los últimos años la mortalidad coronaria ha disminuido notablemente, pero sería más exacto decir que se ha retrasado 10 años. Así pues, la enfermedad coronaria sigue siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados (tres de cada 4 muertes son de causa cardiovascular² y se calcula que en el año 2020 será la primera causa de muerte en todo el mundo). Este retraso se ha producido gracias al uso de desfibriladores y al desarrollo de la terapia de reperfusión, desde la medicación trombolítica a los bloqueadores beta y la aspirina (fig. 1). A pesar de esto, los pacientes de más de 75 años apenas están representados en los ensayos clínicos y muchas veces los médicos no sabemos cómo tratarlos. No hay datos suficientes so-

Correspondencia: Dr. V. Fuster, MD.
Mount Sinai Medical Center.
1 Gustave L. Levy Place - Box 1030. New York, NY 10029-6574. USA.

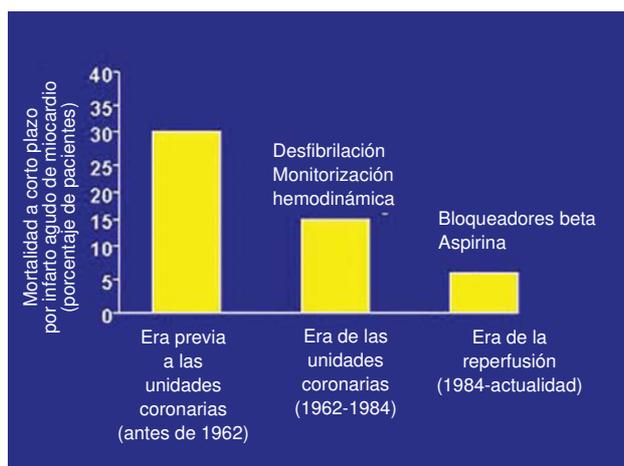


Fig. 1. Mortalidad a corto plazo por infarto de miocardio en EE.UU. en el período 1962-1997. Antes de 1962 se considera la era previa a la implantación de las unidades coronarias, y la mortalidad por infarto de miocardio estaba en torno al 30%. El período de 1962 a 1984 corresponde al desarrollo de las unidades coronarias; en este período el uso de desfibriladores y la monitorización hemodinámica se acompañó de una reducción significativa de la mortalidad. No fue hasta el año 1984, con el pleno desarrollo de la terapia de reperfusión, cuando se produjo una auténtica disminución de la tasa de mortalidad asociada a los síndromes coronarios agudos. (Tomada de Braunwald et al¹.)

bre la respuesta al tratamiento y la mortalidad en enfermos de edad avanzada, y a menudo se extrapolan resultados que se han obtenido con pacientes más jóvenes y que no representan adecuadamente el comportamiento clínico de los pacientes ancianos³. Por otra parte, el tabaquismo se extiende por el Tercer Mundo como una epidemia, pese a ser uno de los principales factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular, lo que pone de manifiesto una situación socioeconómica y cultural de consecuencias devastadoras.

Desde el reconocimiento de que la incidencia de la enfermedad coronaria, lejos de disminuir en la población, se asocia a los hábitos de vida modernos y se extiende a zonas más deprimidas y a pacientes cada vez más mayores que responden peor al tratamiento, se nos presentan tres retos principales para detener el avance de esta epidemia: *a)* apoyar la investigación; *b)* educar a la población, y *c)* unificar el lenguaje científico en los aspectos de prevención de la enfermedad.

FINANCIACIÓN Y ESTRATEGIA CIENTÍFICA PARA EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación alarga la esperanza de vida de los individuos y esto tiene un impacto económico positivo en la sociedad porque aumenta la productividad de la población, tal como se desprende de un estudio publicado recientemente por un grupo de economistas de EE.UU. Ésta es la principal razón por la que en numerosos países, entre los que se encuentran Japón, Australia, Nueva Zelanda, China y EE.UU., se ha decidido duplicar el

presupuesto destinado a investigación en los últimos 2 o 3 años. En la figura 2 se representa la evolución del presupuesto manejado por el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. desde el año 1993 hasta 2002. En un período de 5 años se ha duplicado la financiación global destinada a la investigación⁴. Además, se acaba de aprobar en el Senado de ese país una resolución por la cual se va a incentivar única y exclusivamente la investigación competitiva. Por otra parte, EE.UU. es el país que recibe más dinero procedente de instituciones de carácter filantrópico, y la cuantía de estas donaciones está aumentando considerablemente en los últimos meses. Hay que tener en cuenta, además, que la política de desgravación fiscal que sigue el país es extraordinariamente favorable para las industrias que deciden invertir en investigación, lo que representa una estrategia económica de enormes beneficios. Todas estas consideraciones demuestran que la investigación responde a necesidades sociales y económicas, y sólo desde una política activa de incentivar su desarrollo y su grado de competitividad es posible beneficiarse de sus logros.

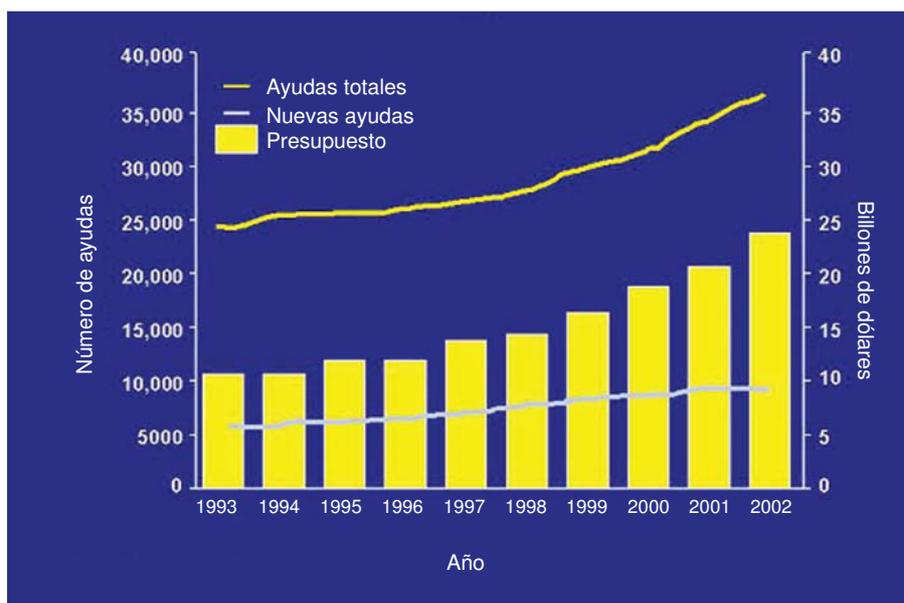
Otro aspecto importante para el desarrollo de la investigación son los elementos que configuran la estrategia científica. El individuo que va a dedicarse a la investigación debe integrarse en un grupo capaz de trasladar los conocimientos derivados de la investigación básica a la investigación aplicada y formar parte de un programa de investigación que colabore con otras instituciones, tanto del sector público como del privado. Además, este grupo debe estar amparado por una institución que aporte la infraestructura necesaria para garantizar el desarrollo de la actividad científica. Hoy día la investigación individualizada está siendo sustituida por otra de carácter más integrado, en la que se fomenta el trabajo en equipo y la participación en programas científicos de probado interés.

Proyectos prioritarios en investigación cardiovascular

El Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. ha decidido que en los próximos 3 o 4 años una quinta parte del presupuesto destinado a investigación cardiovascular debe dedicarse a la formación de nuevos investigadores, y cuatro quintas partes se deben destinar a la financiación de los siguientes proyectos de investigación: inmunobiología vascular, genómica y trasplante de tejidos y organogénesis.

En los próximos años el área de inmunobiología vascular va a revisar y cambiar la terminología actualmente empleada para referirse a determinados conceptos fisiopatológicos. Así, por ejemplo, el término «aterosclerosis» será sustituido por el de «aterotrombosis», mucho más exacto en la denominación de este fenómeno. Ya en el año 1987, Glagov et al⁵ describieron el crecimiento excéntrico de la enfermedad aterosclerótica que puede llegar a producir estenosis del vaso en un estadio muy

Fig. 2. Evolución del presupuesto global del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. destinado a la investigación biomédica, desde el año 1993 hasta 2002. Obsérvese que en los últimos 5 años las autoridades gubernamentales han decidido doblar el presupuesto destinado para este fin. (Tomada de Malakoff et al⁴).



avanzado. Hoy sabemos que hay dos formas de presentación de la enfermedad aterosclerótica: la de la íntima y la de la media. Cuando la placa crece excéntricamente, la media se atrofia y se fibrosa. Por su parte, la íntima puede desarrollar la enfermedad aterosclerótica en paralelo. En un momento determinado la elástica interna se rompe y entran en contacto los dos procesos patológicos. Se puede producir entonces una descompresión de la íntima que favorece la rotura de la placa.

A su vez, el concepto de «placa vulnerable» va a ser sustituido por el de «placa de alto riesgo». La enfermedad aterosclerótica es muy difusa y es más apropiado hablar del grado de afectación que de la localización de las placas, porque también puede existir gran vulnerabilidad en placas que están muy estenosadas y fibrosadas, como las carotídeas.

Otro concepto nuevo que se introduce en el área de la inmunobiología vascular es el de «factores de riesgo sanguíneos». El 30% de los pacientes que presentan infarto de miocardio no tiene placas vulnerables, y no se ha descrito la existencia de rotura de placa. Parece que esto está relacionado con la presencia de factores de riesgo en la sangre⁶ en pacientes diabéticos, fumadores o con elevados índices de colesterol, que aumentan la trombogenicidad sanguínea. El factor tisular y la proteína C reactiva son factores de riesgo que están relacionados con este fenómeno. Es posible que se produzcan varias roturas de placa, pero sólo aquellas que tienen lugar en presencia de determinados factores que facilitan la hipercoagulabilidad sanguínea pueden dar lugar a un infarto de miocardio.

Por último, se introduce el concepto de «paciente de alto riesgo», que puede ser identificado más fácilmente con las técnicas de imagen y los marcadores circulantes. La resonancia magnética nuclear nos permite identificar el tipo de placas e, incluso, visualizar coágulos de sangre de 1 mm y plaquetas marcadas especí-

ficamente. Es decir, entramos en una nueva era de las técnicas de diagnóstico por imagen con las que se va a lograr la caracterización estructural y molecular de las lesiones ateroscleróticas.

El campo de investigación relacionado con la genética y la genómica es una de las áreas prioritarias del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. Es posible que en un futuro próximo el perfil genético de un individuo permita identificar su susceptibilidad a padecer determinadas enfermedades (fig. 3)⁷. El conocimiento de los genes y su relación con la incidencia de las patologías puede permitir actuar con fármacos más específicos y apropiados gracias al desarrollo de una nueva especialidad, la farmacogenética. Sabemos que la enfermedad cardíaca es multigénica, y la caracterización de los genes involucrados en su desarrollo es un campo de investigación extraordinariamente complejo. El tipo de placas que se rompe o la incidencia de muerte súbita, por ejemplo, son fenómenos con unas características genéticas particulares cuya identificación puede facilitar su prevención y tratamiento. De igual manera, la terapia génica es un campo que se encuentra en continua expansión y presenta un futuro prometedor para el abordaje terapéutico de numerosas enfermedades de componente genético, aunque serán precisos todavía muchos años para que podamos beneficiarnos de su aplicación sistemática en pacientes.

El trasplante celular y la regeneración de tejidos necrosados mediante células desdiferenciadas es, quizás, el campo de investigación que tiene mayores posibilidades de aplicarse en breve. Se ha descrito ya el trasplante de células modificadas que proceden de la médula ósea para regenerar el miocardio infartado⁸ y el trasplante de mioblastos esqueléticos para sustituir el miocardio fibrosado⁹ en diferentes modelos experimentales. Con estos antecedentes es posible predecir

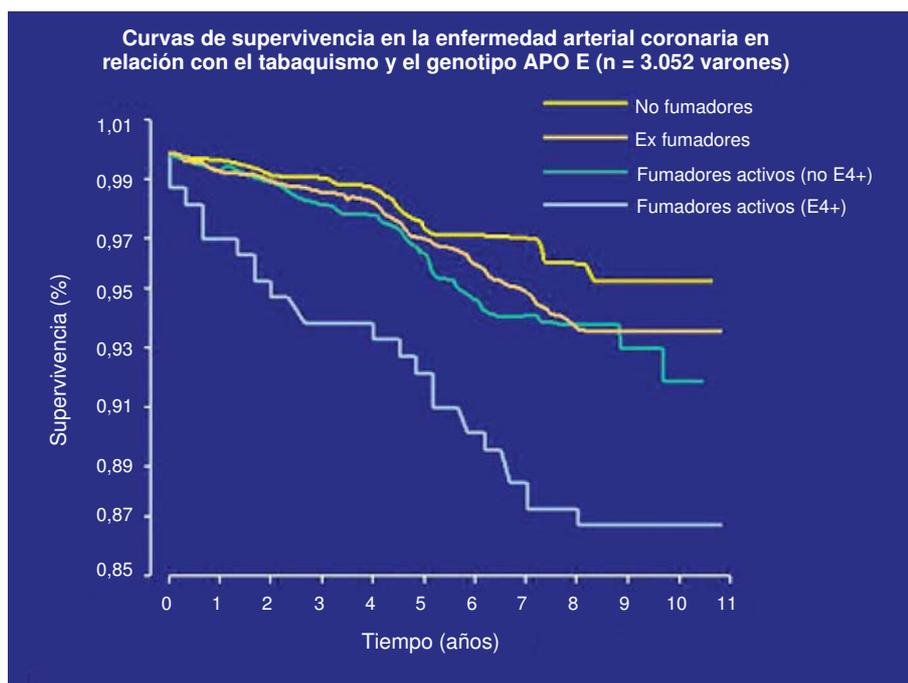


Fig. 3. Resultados del estudio MPHSII sobre la supervivencia en la enfermedad arterial coronaria en varones fumadores o ex fumadores de acuerdo con el genotipo de la lipoproteína apo E (isoforma E4+). Los fumadores con este perfil genético (E4+) tienen una supervivencia significativamente peor que los que no presentan este genotipo. Esto es un ejemplo de cómo el conocimiento de la expresión de los distintos genotipos puede ayudar a predecir el pronóstico de algunas patologías. (Tomada de Humphries SE et al, Lancet 2001;358:116-9.)

que dentro de unos años se almacenarán células de la médula ósea de individuos recién nacidos en bancos de tejido para su posterior utilización a lo largo de la vida. Más allá del debate ético sobre el uso de embriones humanos para la obtención de tejidos, existen trabajos que demuestran que es posible obtener células madre en los individuos adultos, a partir de la médula ósea y de otros órganos, que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos. Recientemente se ha publicado un trabajo del grupo de Nadal¹⁰ en el que se demuestra que los miocitos cardíacos que se encuentran en la zona que bordea un infarto presentan una gran actividad mitótica. Asimismo, la comprensión de los distintos estadios del desarrollo vascular está permitiendo la creación de vasos sanguíneos *in vitro*¹¹.

ESTUDIOS DE POBLACIÓN Y SISTEMAS PREVENTIVOS

La implementación de sistemas preventivos y de educación de la población es la gran asignatura pendiente de nuestra especialidad. Desgraciadamente, en nuestros días estamos tratando enfermos pero no estamos previniendo la enfermedad. En la figura 4 se observa una pirámide que representa el espectro de prevención de los síndromes coronarios agudos, desde la base de la pirámide, constituida por una amplia franja de la población con un riesgo muy bajo de padecer enfermedad cardiovascular, hasta el vértice, donde se encuentran los sujetos que ya han padecido un síndrome coronario agudo¹². La implementación de los sistemas preventivos en el conjunto de la población es un asunto complicado, precisamente por la heterogeneidad de los

factores de riesgo en los distintos estratos poblacionales. En los últimos meses han aparecido numerosas referencias bibliográficas que identifican nuevos factores de riesgo y proponen medidas drásticas de control, muchas veces difíciles de llevar a la práctica. Así, por ejemplo, en el estudio ATP III se postulan unos niveles óptimos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por debajo de 100 mg/dl, un colesterol total inferior a 200 mg/dl y unos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) inferiores a 40 mg/dl¹³. No obstante, la pregunta que hemos de plantearnos es: ¿debemos tratar a los pacientes que tengan un solo factor de riesgo como, por ejemplo, una concentración elevada de homocisteína en plasma? Sabemos que la aspirina hace descender un 30% el riesgo de enfermedad coronaria en toda la población, pero cuando nos estamos refiriendo a individuos que presentan bajo riesgo cardiovascular la probabilidad de padecer hemorragias como consecuencia del tratamiento crónico con aspirina es mucho mayor que el beneficio preventivo esperado. Lo mismo sucede con las estatinas, cuya administración sistemática en la población supondría un coste excesivamente alto. No existen datos en la bibliografía sobre el tratamiento que se debe administrar cuando el paciente tiene un solo factor de riesgo¹⁴, pero la actitud que yo recomiendo en estos casos es la prudencia, para evitar en lo posible sobretreatar a los pacientes que tengan factores de riesgo con un impacto clínico difícil de probar (fig. 5).

Los pacientes necesitan recibir una información numérica lo más exacta posible sobre el auténtico riesgo que tienen a desarrollar un síndrome coronario agudo, y no sólo consejos sobre la necesidad de perder peso o dejar el tabaco. Hoy día sabemos que si el paciente tie-

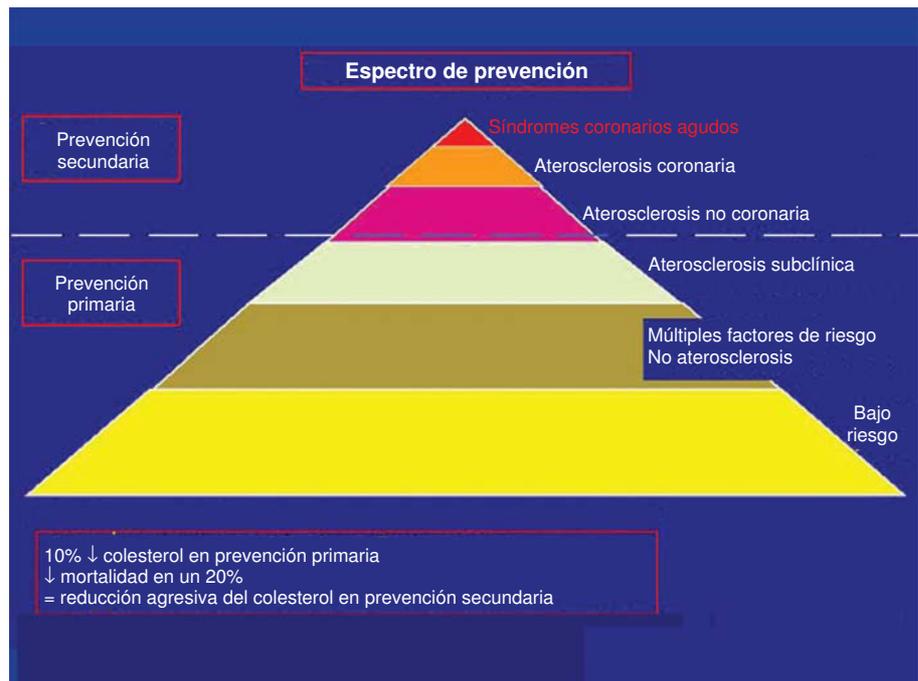


Fig. 4. Pirámide poblacional del espectro de prevención con los estratos que representan a las distintas franjas de población y su riesgo de padecer un síndrome coronario agudo. Existen estudios que demuestran que ciertas medidas de prevención primaria pueden tener un impacto importante en el desarrollo futuro de la aterosclerosis coronaria. (Modificada a partir de Fuster¹².)

ne enfermedad aterosclerótica o un factor de riesgo equivalente (diabetes), su riesgo de padecer un acontecimiento coronario en 10 años es de más del 20%. Es en este tipo de pacientes en los que se ha de ser muy agresivo a fin de reducir los niveles de LDL (por debajo de 100 mg/dl). Por el contrario, aquellos que tienen dos o más factores de riesgo pueden beneficiarse de una terapia menos agresiva en la reducción de los niveles de LDL (por debajo de 130 mg/dl). Es muy importante estratificar el riesgo en categorías que permitan adoptar una estrategia terapéutica adecuada a las necesidades y riesgos de cada paciente¹³. La cuantificación numérica del riesgo y sus consecuencias clínicas es una información que debería facilitarse a los pacientes con el fin de mejorar la eficacia de las medidas preventivas.

Los estudios clínicos más recientes demuestran que en aquellos sujetos en los que coincide un colesterol elevado, unos niveles bajos de HDL y unos triglicéridos altos se puede tratar cualquiera de los tres factores de manera independiente con resultados beneficiosos en el conjunto. Esto permite seleccionar la diana terapéutica menos resistente al tratamiento. A partir del conjunto de los datos publicados en los últimos años podemos afirmar que, en una situación idónea, el enfermo crónico debería ser tratado con aspirina, estatinas e inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) simultáneamente, pero esto sólo podrá llevarse a cabo de una manera eficaz cuando los tres principios activos estén en una única píldora. Todas estas consideraciones pueden aplicarse también al enfermo con aterosclerosis no coronaria.

Incluso en la población de bajo riesgo, el control de ciertos factores de riesgo ha demostrado tener un gran

Factores de riesgo	
Mayores	Predisponentes
Tabaquismo	Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
Presión sanguínea elevada	Características étnicas
Colesterol sérico total elevado (y cLDL)	Factores psicológicos
cHDL sérico disminuido	Condicionales
Diabetes mellitus	Triglicéridos séricos elevados
Edad avanzada	Partículas de LDL pequeñas
Obesidad	Homocisteína sérica elevada
Sedentarismo	Lipoproteína (a) sérica elevada
	Factores protrombóticos (p. ej., fibrinógeno)
	Marcadores de inflamación (p. ej., proteína C reactiva)

Fig. 5. Clasificación de los factores de riesgo según su importancia. Habría que considerar el tratamiento de los incluidos como factores de riesgo condicionales solamente si están asociados a otros factores de riesgo (mayores o predisponentes). (Tomada de Fuster et al¹⁴.)

impacto poblacional en la incidencia de enfermedad cardiovascular y de accidentes cerebrovasculares. Según el estudio de Hennekens et al¹⁵, el abandono del hábito tabáquico entre la población de bajo riesgo disminuye hasta un 50% la incidencia de acontecimientos coronarios. De igual forma, la reducción en un 10% de los niveles plasmáticos de colesterol reduce un 30% la incidencia de enfermedad cardiovascular, y la disminución de 6 mmHg en la presión diastólica se acompaña de una reducción del 16% de la incidencia de enfermedad cardiovascular y de un 42% de la aparición de accidentes cerebrovasculares.

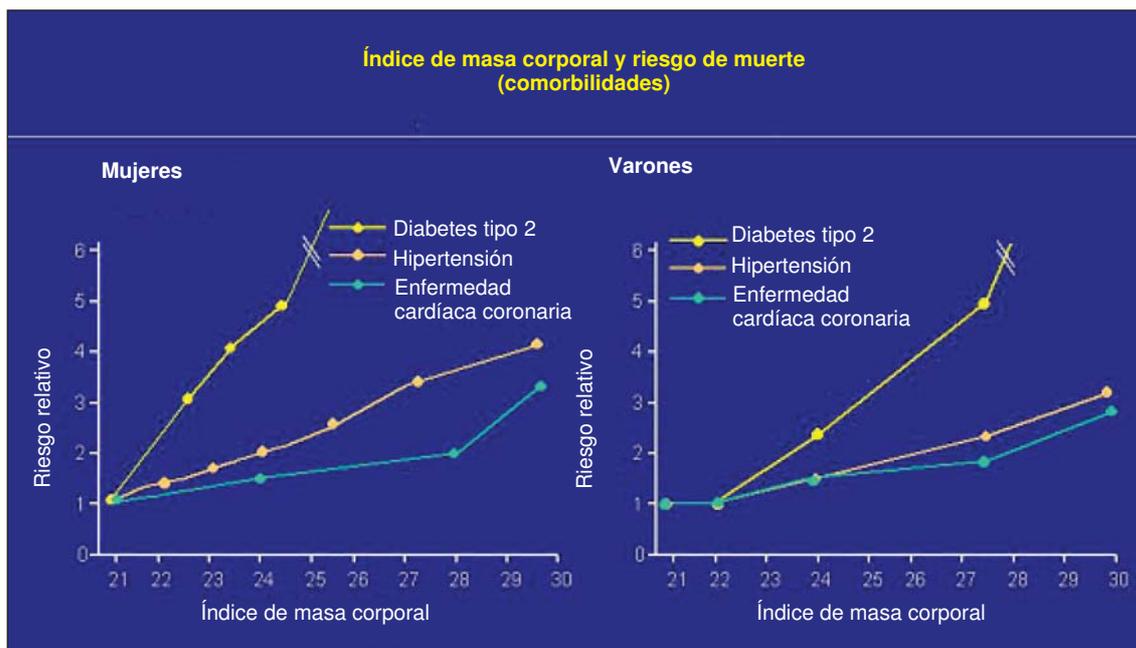


Fig. 6. Correlación entre el índice de masa corporal y el riesgo de muerte en pacientes (varones y mujeres) con alguno de los siguientes factores de riesgo mayores: diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad coronaria. Obsérvese que los índices elevados de masa corporal se asocian a un aumento importante del riesgo relativo, especialmente entre sujetos diabéticos. (Tomada de Willett WC et al, N Engl J Med 1999;341:427-34.)

Otro factor de riesgo que merece la pena mencionar es la obesidad, una gran epidemia en nuestros días. Numerosas evidencias confirman que el impacto de la obesidad sobre la mortalidad es enorme (fig. 6). El índice de masa corporal debería ser un parámetro conocido por cada uno de nosotros, y sin embargo no se le atribuye la importancia real que tiene.

En conjunto, los resultados de prevención de enfermedad cardiovascular que se han obtenido hasta la fecha son bastante pobres. Si se hiciera un mayor esfuerzo a nivel estatal por mejorar los hábitos alimentarios de la población y controlar la producción y el consumo de tabaco, las consecuencias socioeconómicas en términos de salud serían muy positivas. Pero más allá de lo que los políticos puedan hacer, si cada uno de nosotros controlase los factores de riesgo de alguna de las personas que están en nuestro entorno, probablemente obtendríamos un importante impacto estadístico en cuanto a prevención de la enfermedad cardiovascular en el conjunto de la población.

BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald E. Hattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, an opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
- Lenfant C. Heart research: celebration and renewal. *Circulation* 1997;96:3822-3.
- Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomized trial. *Lancet* 2001;358:951-7.
- Malakoff D. The numbers. NIH prays for a soft landing after its doubling ride ends. *Science* 2001;292:1992-5.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
- Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA* 2001;285:540-4.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
- Scorsin M, Hagege A, Vilquin JT, Fiszman M, Marotte F, Samuel JL, et al. Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1169-75.
- Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-7.
- L'Heureux N, Paquet S, Labbe R, Germain L, Auger FA. A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J* 1998;12:47-56.
- Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. Presented at the 71st scientific sessions of the American Heart Association. Dallas, Texas. *Circulation* 1999;99(9):1132-7.
- Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Fuster V, Gotto AM Jr. Risk reduction. *Circulation* 2000;102(20 Suppl 4):94-102.
- Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998;97:1095-102.