

Enfermedad crónica multivaso: ayer, hoy y mañana

Valentín Fuster

Mount Sinai Medical Center. Nueva York. Estados Unidos.

Las predicciones sanitarias indican que la prevalencia de la enfermedad cardiovascular va a alcanzar niveles epidémicos en todo el mundo en los próximos años, sobre todo debido al aumento de la obesidad y la diabetes en la población general. Numerosos estudios clínicos avalan el impacto que tiene la diabetes en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con enfermedad compleja multivaso. La magnitud de este problema sanitario y los enormes costes económicos que se derivan del manejo y la hospitalización de estos pacientes exigen llevar a cabo estudios clínicos diseñados para identificar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al desarrollo de la aterosclerosis desde su forma subclínica, para poder intervenir eficazmente en la regresión de la enfermedad. Además, es fundamental saber interpretar correctamente las evidencias procedentes no sólo de los grandes estudios clínicos, sino también de los registros de pacientes, para poder escoger la alternativa terapéutica más eficaz, ya que estos últimos carecen del sesgo de inclusión de los primeros y contienen información que no se incluye en los estudios clínicos. Evidencias recientes obtenidas a partir de estos registros indican que el criterio del médico es una variable predictora del éxito del resultado clínico final, mientras que los estudios clínicos confirman que el tratamiento médico puede aportar beneficios similares a los del intervencionismo cuando se aplica de forma agresiva y bien controlada. Con el conocimiento acumulado a lo largo de las últimas décadas, hemos diseñado el estudio FREEDOM, que nos va a permitir utilizar las ventajas de la tecnología de imagen altamente resolutoria para correlacionar de forma fiable y reproducible las características de la placa, su grado de inflamación y lo que se denomina «carga de enfermedad» con el éxito de un tratamiento médico dirigido a potenciar los mecanismos endógenos de defensa. De esta forma, esperamos poder actuar sobre la enfermedad aterosclerótica desde su fase más silente en los grupos de mayor riesgo, frenar su propagación y obtener resultados sobre su epidemiología clínica.

Palabras clave: Aterosclerosis. Cardiopatía isquémica. Enfermedad multivaso. Revascularización. Técnicas de imagen.

Chronic Multivessel Disease: Past, Present and Future

Public health predictions indicate that the prevalence of cardiovascular disease will reach epidemic levels throughout the world in coming years, principally because of increasing obesity and diabetes in the general population. Numerous studies have confirmed that diabetes will affect morbidity and mortality in patients with complex multivessel disease. The magnitude of the public health problem and the enormous economic costs associated with the treatment and hospitalization of these patients make it essential that clinical studies designed to elucidate the pathophysiological mechanisms underlying the development of clinical atherosclerosis from its subclinical form are carried out, with the aim of identifying treatment that can lead to disease regression. Moreover, it is important that evidence from patient registries, and not only from large clinical studies, is interpreted correctly, so that the most effective therapies can be implemented. Registries are not subject to the same patient inclusion biases as studies and they contain information that is not included in clinical studies. Recent evidence from patient registries indicates that the physician's judgment is a predictive variable for a successful clinical outcome. In addition, clinical studies confirm that medical treatment, when it is well monitored and implemented aggressively, can provide similar benefits to surgery. Using the knowledge that has been gained over the last few decades, we have designed a study, named FREEDOM, that will enable us to use high-resolution imaging to reliably and reproducibly correlate plaque characteristics, including the level of inflammation and the so-called «disease burden», with the effectiveness of medical treatment aimed at promoting endogenous defense mechanisms. In this way, we hope to be able to influence atherosclerotic disease in high-risk groups from its early silent phase onwards, to slow its spread, and to alter its clinical epidemiology.

Key words: Atherosclerosis. Ischemic heart disease. Multivessel disease. Revascularization. Imaging techniques.

Correspondencia: Dr. V. Fuster.
Mount Sinai Medical Center.

1 Gustave L. Levy Place-Box 1030. New York, NY 10029-6574.
USA.

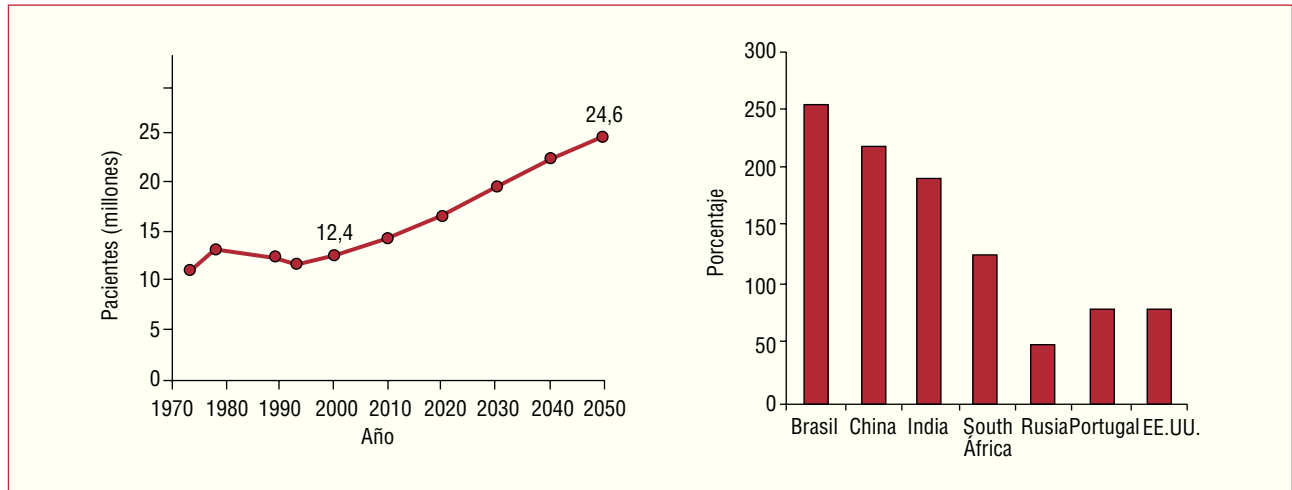


Fig. 1. Predicciones sobre la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en Estados Unidos durante los próximos 40 años (panel de la izquierda) y aumento de la mortalidad por causa cardiovascular en el año 2040, respecto a la que había en el año 2000, en distintos países (panel de la derecha). Se estima que la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en Estados Unidos seguirá una curva ascendente, en parte debido al incremento de la esperanza de vida y a las mejoras en el tratamiento. Además, se calcula que tanto la prevalencia de la enfermedad cardíaca crónica como el número de muertes atribuibles a ella van a crecer más deprisa que la población hasta el año 2040. Modificado a partir de Foot et al¹.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la enfermedad cardiovascular se ha mantenido constante a lo largo de los últimos 30 años, tanto en Europa como en Estados Unidos, incluso a pesar de que la esperanza de vida haya aumentado significativamente durante este período¹. Sin embargo, las predicciones indican que se va a producir un incremento extraordinario en la prevalencia de la enfermedad cardiovascular durante los próximos años (fig. 1). Este aumento va a deberse fundamentalmente al incremento de la obesidad y la diabetes en la población general. Incluso durante el período en que la prevalencia de la enfermedad cardiovascular se ha mantenido constante, se ha producido un gran aumento en la tasa de hospitalizaciones. Nos encontramos, por lo tanto, ante un problema económico de gran envergadura, ya que es bien conocido que dos terceras partes del gasto sanitario se derivan de los costes relacionados con la hospitalización. Estados Unidos gastó durante el año pasado 368 millones de dólares en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Este gasto es aproximadamente el doble que el que se produjo tan sólo una década antes, y llegados a este nivel, no es posible que pueda aumentar más a pesar del incremento previsible en la diabetes y la obesidad.

Aunque los síndromes coronarios agudos son la principal causa de ingreso en las unidades coronarias, el pronóstico a largo plazo de estos pacientes no se conoce. Esto es especialmente cierto en el caso de los pacientes diabéticos, que presentan las tasas más elevadas de morbilidad y mortalidad después de un episodio agudo. El impacto de la diabetes en el resultado clínico de la enfermedad coronaria multivaso es históricamente

conocido. Numerosos estudios clínicos y registros han evaluado el efecto negativo que la diabetes tiene en el pronóstico de estos pacientes y en las tasas de mortalidad en general, con resultados parecidos en todos los casos. Así, por ejemplo, el registro OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) ha analizado datos actuales, recogidos de forma prospectiva de más de 8.000 pacientes procedentes de 6 países diferentes, para evaluar el pronóstico a 2 años de los pacientes diabéticos y no diabéticos hospitalizados por angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q². El 21% de todos los pacientes recogidos en ese registro eran diabéticos. Los pacientes diabéticos presentaban una tasa significativamente superior de cirugía de derivación aortocoronaria que los no diabéticos, aunque las tasas de cateterización y angioplastia fueron similares. Según los datos de este registro, la diabetes fue un predictor independiente de la mortalidad de cualquier causa y también de la mortalidad de causa cardiovascular, reinfarto, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva. Tal como se indica en la figura 2, en un enfermo con afección de 3 vasos la mortalidad es de un 6-7% por año; esta cifra puede alcanzar valores de hasta el 15% de mortalidad por año si el paciente es diabético (fig. 2). Además, en el grupo de los pacientes diabéticos, las mujeres presentaron un riesgo significativamente mayor que los varones. Un aspecto interesante que conviene señalar es que los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa presentaron las mismas tasas de riesgo de cualquier episodio que los pacientes no diabéticos con enfermedad vascular previa. Es decir, los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa tienen las mismas morbilidad y mortalidad a largo plazo des-

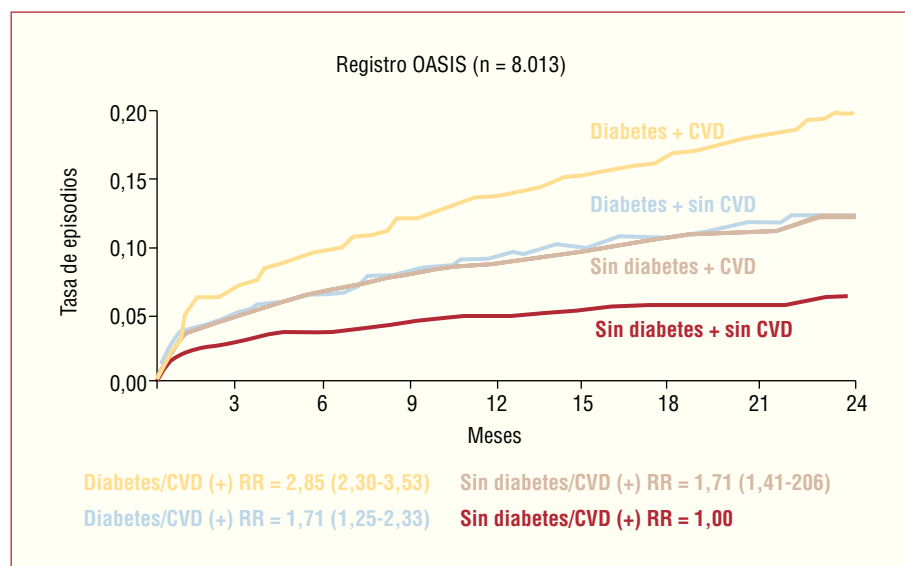


Fig. 2. Curvas acumulativas de episodios clínicos adversos en pacientes con y sin diabetes en relación con una enfermedad cardiovascular previamente conocida, según el registro OASIS. Nótese que el riesgo relativo de cualquier episodio en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular conocida es tan alto como el de los pacientes con enfermedad cardiovascular que no tienen diabetes. ECV: enfermedad cardiovascular; RR: riesgo relativo. Modificado a partir de Malmberg et al².

pués de ser hospitalizados por un episodio agudo que la que tienen los pacientes no diabéticos con enfermedad cardiovascular bien establecida.

IMPORTANCIA DEL JUICIO CLÍNICO EN LA DECISIÓN TERAPÉUTICA

A partir de los datos procedentes de los grandes estudios clínicos y registros, nos debemos plantear la cuestión de cuál es la intervención más adecuada para el tratamiento de la enfermedad coronaria en general y de los pacientes diabéticos en particular, valorando el efecto de los resultados clínicos en el pronóstico de la enfermedad a largo plazo, y también el coste que se deriva en cada caso. Diversos ensayos clínicos han tratado de encontrar una respuesta a esta pregunta. Uno de los estudios clínicos más importantes que han evaluado la conveniencia de realizar cirugía de derivación aortocoronaria o angioplastia sobre la mortalidad a los 10 años de seguimiento ha sido el estudio BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)³. Este estudio incluyó a más de 4.000 pacientes con enfermedad arterial coronaria multivaso. Aproximadamente la mitad de los pacientes consintieron someterse a aleatorización, mientras que el seguimiento del resto de los pacientes se hizo a través de un registro. De esta forma, el diseño de este estudio permitió evaluar el resultado clínico derivado del criterio del médico frente al resultado clínico derivado de la aleatorización (intervención coronaria percutánea o cirugía de derivación aortocoronaria). De entre los pacientes incluidos en el registro, la tasa de intervención coronaria percutánea fue aproximadamente el doble que la tasa de cirugía, y la tasa de mortalidad a los 7 años fue similar para los dos grupos de tratamiento. La tasa de mortalidad en los pacientes diabéticos fue más alta que en los

no diabéticos cuando la comparación se hacía incluyendo únicamente a los pacientes que participaron en el estudio clínico. No obstante, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento cuando se consideraba a los pacientes incluidos en el registro. Además, la mortalidad a los 7 años fue más alta en los pacientes que recibieron angioplastia en el estudio aleatorizado que en los que recibieron el mismo tratamiento en el registro. Esta diferencia no se observó entre los pacientes sometidos a cirugía. Es probable que la explicación de esta diferencia se deba a la propia selección que se hace cuando se incluye a un paciente en un estudio clínico. En mi opinión, el análisis de los registros de los pacientes que no han sido incluidos en un estudio clínico puede aportar datos interesantes. No es sorprendente que los datos de los registros observacionales revelen diferencias entre grupos que no se evidencian entre los pacientes seleccionados para participar en un estudio clínico.

La explicación de este fenómeno puede encontrarse en las propias características clínicas de los pacientes incluidos en uno u otro grupo. En general, los pacientes incluidos en un estudio clínico son los que no presentan una indicación clara o formal sobre cuál es la intervención más adecuada, mientras que en los registros se indica de forma clara la opinión del médico. El registro MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II) trata de investigar cuál es el impacto del criterio del médico en el resultado clínico⁴. En este registro, que incluyó a más de 600 pacientes, los médicos aceptaban aleatorizar al paciente de forma ciega, pero previamente apuntaban en un papel cuál era su recomendación sobre la conveniencia de realizar intervención coronaria percutánea o cirugía en pacientes con enfermedad arterial coronaria multivaso estable y función ventricular izquierda preservada. Se comparó la

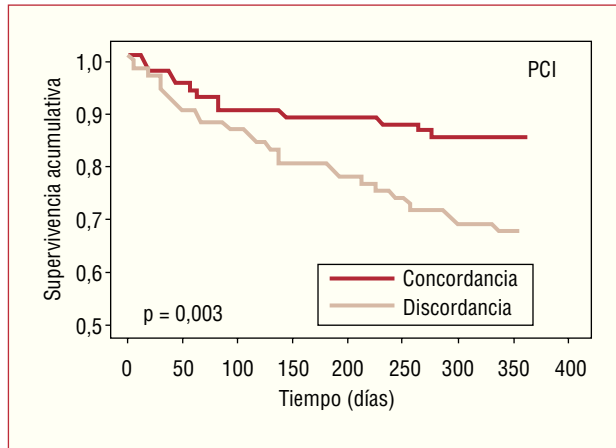


Fig. 3. Curvas de Kaplan-Meier de concordancia y discordancia en el criterio del médico y la aleatorización recibida, y el efecto que esto tiene en el resultado clínico final en pacientes con enfermedad coronaria multivaso estable, según resultados del estudio MASS-II a 1 año de seguimiento. La discordancia en la designación del tratamiento altera el beneficio observado en el grupo de pacientes aleatorizados a recibir una intervención coronaria percutánea. ICP: intervención coronaria percutánea. Modificado a partir de Pereira et al⁴.

incidencia de muerte de causa cardíaca, infarto de miocardio y angina refractaria. En un 48,2% de los casos se produjo discordancia entre la opción terapéutica preferida por el médico y la resultante de la aleatorización que recibió el paciente. Los resultados de este registro, coincidentes con otro estudio previo similar, indican que el juicio clínico es un predictor estadísticamente significativo del resultado clínico final, y que la supervivencia de los pacientes era claramente superior cuando había concordancia entre el criterio del médico y la aleatorización final (fig. 3). Los pacientes discordantes que recibieron intervención coronaria percutánea presentaron un peor resultado clínico. Esto demuestra que el criterio del médico en los registros puede tener un impacto importante en el resultado clínico final, mientras que en los estudios clínicos este aspecto no está considerado, lo que puede explicar por qué la mortalidad de los pacientes diabéticos en el estudio BARI fue mucho mayor en el grupo aleatorizado a recibir angioplastia. Probablemente, se trataba de pacientes con enfermedad avanzada que, si se hubieran tratado de acuerdo con el criterio del médico, habrían sido operados.

LAS VENTAJAS DE UN TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO

Los estudios MASS-II, COURAGE y BARI 2D han comparado el tratamiento no quirúrgico con el tratamiento médico. Los resultados del estudio MASS-II⁵ indican que en pacientes con angina estable, enfermedad multivaso y función ventricular normal, no hay di-

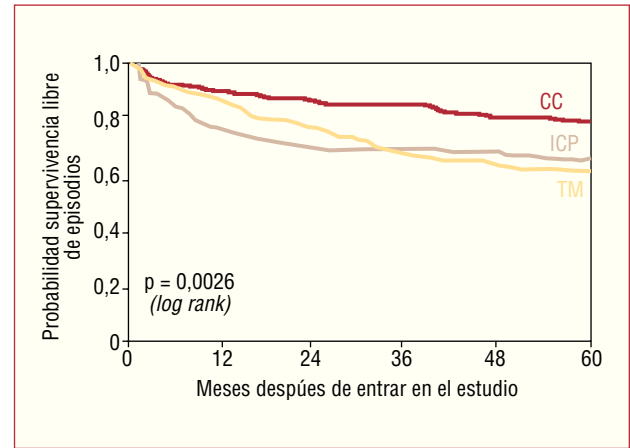


Fig. 4. Diferencias en la probabilidad de supervivencia libre de episodios (mortalidad total, angina inestable que requiera revascularización o infarto de miocardio con onda Q) durante un seguimiento de 5 años en pacientes con enfermedad multivaso estable, según resultados del estudio MASS-II, que compara tres estrategias terapéuticas diferentes: cirugía de derivación aortocoronaria (CC), angioplastia (ICP) o tratamiento médico (TM). Los resultados de este estudio indican que la mayoría de los pacientes con angina leve a moderada pueden manejarse de forma segura con tratamiento médico, mientras que la angioplastia y la cirugía son más apropiadas cuando los síntomas no se controlan adecuadamente o cuando hay otras características de riesgo. Modificado a partir de Hueb et al⁵.

ferencias en la supervivencia libre de episodios cardiovasculares entre los enfermos que reciben angioplastia (fundamentalmente *stent* no medicamentoso) y los que son tratados médicamente. Dado que una de las variables del estudio fue también el grado de revascularización alcanzado, los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria (fig. 4).

El estudio COURAGE también ha comparado los beneficios de una estrategia de manejo inicial de intervención coronaria percutánea (angioplastia con *stent*) junto con tratamiento farmacológico intensivo con los beneficios del tratamiento médico óptimo sin angioplastia⁶. Este estudio incluyó a 2.287 pacientes con isquemia miocárdica y enfermedad arterial coronaria significativa, procedentes de distintos hospitales de Estados Unidos y Canadá, a los que se siguió una media de 4,6 años. Los resultados indican que la mortalidad fue idéntica en los dos grupos de aleatorización y que la intervención coronaria percutánea no redujo el riesgo de muerte, infarto de miocardio u otros episodios cardiovasculares mayores cuando se comparaba con la estrategia de tratamiento médico (fig. 5).

El estudio BARI 2D todavía está en marcha y no se dispone de resultados definitivos. El diseño de este estudio es muy interesante porque en una primera fase se aleatoriza a los pacientes a recibir tratamiento médico o intervencionista, y luego es el propio médico el que

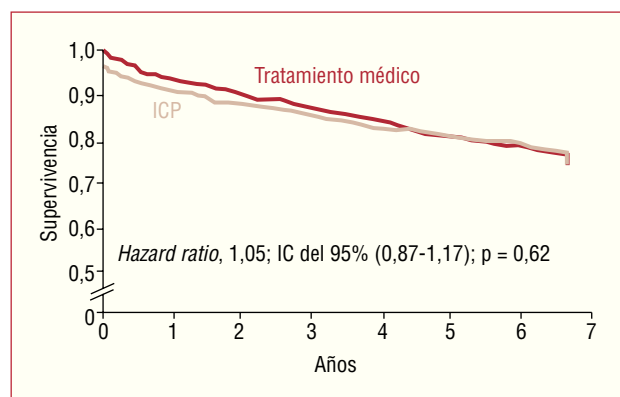


Fig. 5. Curvas de supervivencia libre de síndrome coronario agudo en pacientes con evidencia objetiva de isquemia miocárdica y enfermedad arterial coronaria significativa, según resultados del estudio COURAGE, que se aleatorizaron a recibir tratamiento médico óptimo o angioplastia con *stent* (ICP) junto con el tratamiento médico. La angioplastia no se asoció a una reducción significativa en la incidencia de muerte, infarto de miocardio u otros episodios cardiovasculares mayores. Modificado a partir de Boden et al⁶.

decide qué tipo de intervención (angioplastia o cirugía) debe recibir el paciente. En este caso, el juicio del médico no queda excluido en las variables del estudio como ocurre en la mayoría de los estudios clínicos, y se espera que esta diferencia pueda solventar algunas de las deficiencias derivadas de la aleatorización que se han comentado más arriba.

Tal como se discute en el apartado anterior, son muchos los estudios clínicos (MASS-II, COURAGE, BARI 2D, entre otros) que indican la conveniencia de realizar un tratamiento médico adecuado y señalan la importancia del juicio clínico a la hora de tomar decisiones terapéuticas, un aspecto que ha sido olvidado en el diseño de los estudios clínicos. A pesar de todas estas evidencias, el tratamiento médico sigue considerándose una alternativa peor, y el intervencionismo se ha convertido en la principal opción terapéutica. La explicación de este fenómeno hay que buscarla, una vez más, en los registros. Los datos del registro NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), que incluye a pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, indican que al cabo del tiempo solamente el 10% de los pacientes sigue el tratamiento médico adecuado para conseguir los valores deseados de glucemia, presión arterial y colesterol⁷. El mensaje de los autores de este estudio es claro: se necesita un esfuerzo mayor de las autoridades sanitarias y los centros de salud para conseguir controlar mejor los factores de riesgo de enfermedad vascular entre los individuos con diabetes diagnosticada.

Estos datos son plenamente concordantes con los resultados de otros muchos estudios publicados, en los que ya se había demostrado que el control estricto de

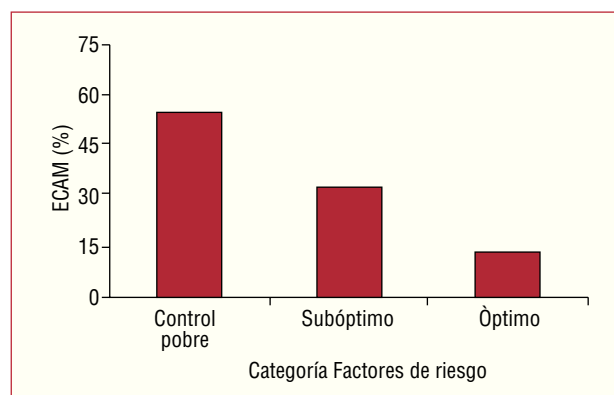


Fig. 6. Efecto del control estricto de los factores de riesgo sobre el pronóstico de los pacientes diabéticos. Los autores de este estudio clasificaron a 280 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se sometían a intervención coronaria percutánea electiva, en tres categorías de riesgo: a) control óptimo: pacientes con un control glucémico y lipídico óptimos; b) control subóptimo: pacientes en los que sólo una de las variables (control glucémico o lipídico) había alcanzado los valores deseados, y c) control pobre: pacientes que no consiguen alcanzar los valores deseados en ninguna de las variables. Se definió el control glucémico óptimo como la concentración de glucohemoglobina < 7% y el control lipídico como la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l). ECAM: episodio cardiovascular adverso mayor (muerte de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, revascularización). Modificado a partir de Briguori et al⁸.

la diabetes se asocia a una tasa significativamente menor de episodios vasculares^{8,9}) (fig. 6). El hecho de que en los estudios clínicos el tratamiento médico se aplique de forma mucho más agresiva y rigurosa puede explicar por qué los beneficios asociados son mayores y los resultados clínicos obtenidos, mucho más parecidos a los del intervencionismo. La conclusión que debemos extraer de todas estas evidencias es que no estamos tratando adecuadamente a los pacientes desde el punto de vista médico. La importancia de aplicar un tratamiento médico óptimo no está suficientemente reconocida, en parte porque los intereses actuales están dirigidos casi exclusivamente a analizar cuál es el tipo de intervencionismo más adecuado que hay que aplicar, olvidando a menudo los enormes beneficios que se derivan de un buen cumplimiento en el tratamiento médico.

ENFERMEDAD MULTIVASO EN PACIENTES DIABÉTICOS

Existen numerosos estudios clínicos diseñados para probar los beneficios de los *stents* farmacoactivos. No cabe duda de que estos dispositivos intravasculares de última generación pueden representar un salto cualitativo en el manejo de los pacientes con enfermedad co-

ronaria y reducir significativamente las tasas de reestenosis, tanto en la población general como en los pacientes diabéticos. Acaban de publicarse los resultados de un estudio reciente prospectivo realizado en España¹⁰ que ha incluido pacientes del estudio DIABETES (Diabetes and sirolimus Eluting Stent), en el que se compara la seguridad y eficacia de los *stents* liberadores de sirolimus con respecto a los *stents* metálicos. Se aleatorizó en total a 160 pacientes diabéticos, con una o más estenosis significativa, a recibir uno de los dos tipos de *stent*. A todos los pacientes se les prescribió un tratamiento antiplaquetario dual (aspirina y clopidogrel). La estenosis en el lugar donde se implantó el *stent* fue menor entre los pacientes que llevaban el dispositivo farmacoactivo, que sigue siendo eficaz en los pacientes diabéticos a los 2 años de seguimiento, aunque su eficacia clínica se reduce porque se producen trombosis en el *stent* tras 1-2 años, cuando se retira el clopidogrel. Los autores de este estudio demuestran que tanto la tasa de supervivencia libre de cualquier episodio (reestenosis o progresión de aterosclerosis) como la necesidad de revascularización fueron menores en el grupo de pacientes que llevaba el *stent* farmacoactivo (fig. 7).

Cuando hacemos una revisión histórica de los resultados clínicos obtenidos en los últimos 14 años en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, desde que se comparó por primera vez la supervivencia libre de episodios adversos y la necesidad de revascularización entre la angioplastia y la cirugía de derivación aortocoronaria (se observaba una mejoría del 32% en la supervivencia al cabo de 1 año de seguimiento entre los pacientes operados), podemos constatar el enorme avance que ha supuesto el desarrollo de los *stents* (la diferencia con respecto a la cirugía se redujo a un 14%) y que los resultados de la cirugía de derivación aortocoronaria están siendo alcanzados (y se espera que superados) con el uso de los *stents* farmacoactivos. Actualmente, la mortalidad por trombosis en el *stent* es muy baja, aunque su principal problema sigue siendo que aparece de forma brusca y se acompaña de unos resultados dramáticos y muy difíciles de prever.

Actualmente se están llevando a cabo 6 estudios prospectivos con enfermos muy complejos (algunos acaban de concluir o están a punto de hacerlo), diseñados para comparar los resultados del *stent* frente a los de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad multivaso: ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen), CARDIA (Coronary Artery Revascularization in Diabetes), SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery), PRE-COMBAT (Comparison of Bypass Surgery and Angioplasty using Sirolimus Stent), FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease) y VA-CARDS. De ellos, sólo 3 estudios (CARDIA, FREEDOM y VA-CARDS) han incluido a pacientes

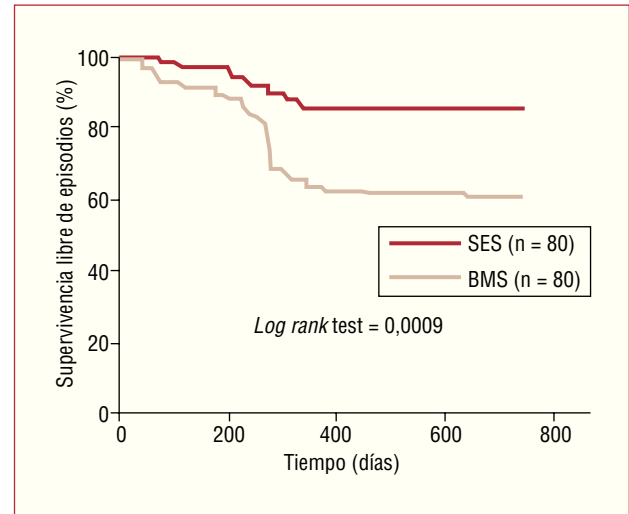


Fig. 7. Ventajas de los *stents* farmacoactivos (*stent* liberador de sirolimus o SES) respecto a los *stents* metálicos (BMS) para la supervivencia libre de episodios cardiovasculares (reestenosis o progresión de la lesión aterosclerótica) y la necesidad de repetir la maniobra de revascularización, en 160 pacientes diabéticos con estenosis coronaria significativa en uno, dos o tres vasos, según resultados del estudio DIABETES. Modificado a partir de Jiménez-Quevedo et al¹⁰.

diabéticos, y los 3 estudios utilizan *stents* farmacoactivos.

EL ESTUDIO FREEDOM Y LA INVESTIGACIÓN DE TECNOLOGÍA DE IMAGEN

El estudio FREEDOM-1, del cual soy investigador principal, es el más importante de todos ellos, ya que hasta la fecha ha incluido a más de 1.000 pacientes (que se sigue reclutando de forma muy activa) y cuenta con la participación de 151 centros procedentes de todo el mundo. Un aspecto muy interesante de este estudio es que los pacientes están siendo tratados muy agresivamente desde el punto de vista médico, con un enfoque multidisciplinario dirigido a modificar de forma drástica los factores de riesgo (tabla 1). De este estudio se derivan las variantes FREEDOM-2 y FREEDOM-3. En el estudio FREEDOM-2 se está monitorizando la concentración de marcadores de células progenitoras que sustituyen a las células endoteliales dañadas, y se administran estatinas a altas dosis (para ayudar a los vasa vasorum a liberar el exceso de grasa cuando hay un gradiente de concentración) y niacina (para aumentar la concentración de lipoproteínas de alta densidad [HDL]). Es decir, se está investigando el efecto que tienen tres mecanismos de defensa independientes en la progresión/regresión de la enfermedad aterosclerótica. Hasta el momento se ha incluido a 50 pacientes a los que se han aplicado 8 modalidades distintas de técnicas de imagen. Estas técnicas

TABLA 1. Reducción de los factores de riesgo al cabo de 1 año de seguimiento como resultado de un tratamiento médico muy agresivo, en los pacientes incluidos en el estudio FREEDOM-1

Variable	Basal, media	1 año, media
HbA _{1c}	7,8	7,4
LDL (mg/dl)	90	77
HDL (mg/dl)	40	43,5
Triglicéridos (mg/dl)	195	168

HbA_{1c}: glucohemoglobina; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Para conseguir estos valores se está aplicando un enfoque multidisciplinario que cuenta con la supervisión del Comité de Diabetes.

de imagen permiten investigar la calidad de la placa (su cápsula, tipo de crecimiento, cantidad de grasa) y cuantificar su grosor¹¹⁻¹⁴. Tal como han demostrado Kim et al¹⁵ en un estudio publicado recientemente, es posible detectar la presencia de aterosclerosis subclínica (aórtica y coronaria) mediante imagen por resonancia magnética en pacientes con diabetes de tipo 1. En este estudio, los autores han sido capaces de cuantificar sin inyectar ningún tipo de contraste la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria antes de que aparecieran los síntomas de la enfermedad. Además, mediante tomografía por emisión de positrones (PET) es posible valorar el grado de inflamación de la placa aterosclerótica de forma muy reproducible^{16,17}. En el estudio FREEDOM-3 vamos a utilizar los conocimientos derivados del estudio FREEDOM-2 (carga de enfermedad aterosclerótica, características de la placa y grado de inflamación, es decir, vulnerabilidad de la placa), aplicar un tratamiento médico agresivo y comprobar cuáles son las técnicas que proporcionan una correlación más estrecha entre las características que estamos identificando y los episodios vasculares al cabo de 3 años.

Los 3 estudios FREEDOM están relacionados entre sí y constituyen una progresión lógica en la caracterización fisiopatológica de la enfermedad aterosclerótica, con unos objetivos comunes: *a)* activar y ayudar al sistema de defensa propio para prevenir que la enfermedad aterosclerótica progrese; *b)* utilizar un sistema de imagen adecuado que sea capaz de demostrar de forma fiable que la enfermedad está regresando, y *c)* demostrar que la regresión de la enfermedad aterosclerótica se traduce en una menor tasa de episodios clínicos vasculares. Por último, dentro de la misma línea de investigación, estamos iniciando el estudio HRP, con unos objetivos muy relacionados con los del estudio FREEDOM, en el que se va a investigar en 7.000 individuos de muy alto riesgo si un riesgo elevado según el cuestionario de Framingham se asocia al inicio del desarrollo de la enfermedad. Este estudio se va a llevar a cabo en unidades móviles equipadas con 8 modalidades distintas de tecnología de imagen.

En resumen, comenzamos nuestra trayectoria con el estudio de las estrategias de manejo en pacientes con enfermedad compleja multivaso y nos dirigimos a la investigación de los procesos biológicos subyacentes y a los mecanismos de defensa endógenos, con el objetivo de abordar la enfermedad antes de que se manifieste. A partir de los resultados de estos estudios que ahora están en marcha y mediante técnicas de imagen de alta resolución, esperamos poder avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica desde su fase más silente hasta la aparición de los síntomas clínicos¹⁸, y de esta forma poder reducir la progresión de la enfermedad vascular desde el punto de vista epidemiológico y contribuir a promover la salud en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foot DK, Lewis RP, Pearson TA, Beller GA. Demographics and cardiology, 1950-2050. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5 Suppl B):B66-80.
2. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000;102:1014-9.
3. Feit F, Brooks MM, Sopko G, Keller NM, Rosen A, Krone R, et al. Long-term clinical outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Registry: comparison with the randomized trial. BARI Investigators. *Circulation.* 2000;101:2795-802.
4. Pereira AC, Lopes NH, Soares PR, Krieger JE, De Oliveira SA, Cesar LA, et al. Clinical judgment and treatment options in stable multivessel coronary artery disease: results from the one-year follow-up of the MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:948-53.
5. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115:1082-9.
6. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
7. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA.* 2004;291:335-42.
8. Briguori C, Condorelli G, Airolidi F, Mikhail GW, Ricciardelli B, Colombo A. Impact of glycaemic and lipid control on outcome after percutaneous coronary interventions in diabetic patients. *Heart.* 2004;90:1481-2.
9. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:8-14.
10. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, SanMartín M, et al; DIABETES Investigators. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J.* 2007;28:1946-52.
11. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atheros-

- clerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104:249-52.
12. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106:2884-7.
 13. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Chaplin WF, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:106-12.
 14. Lima JA, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*. 2004;110:2336-41.
 15. Kim WY, Astrup AS, Stuber M, Tarnow L, Falk E, Botnar RM, et al. Subclinical coronary and aortic atherosclerosis detected by magnetic resonance imaging in type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Circulation*. 2007;115:228-35.
 16. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Rafique A, Farkouh M, et al. (18)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible: implications for atherosclerosis therapy trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:892-6.
 17. Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1825-31.
 18. Diamond GA, Kaul S. From here to eternity: a unified kinetic model for the pathophysiology of atherosclerotic events. *Am J Med*. 2007;120:5-11.