



Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular

Atherosclerotic cardiovascular disease. Review of risk scales and cardiovascular age.

Diego Sarre-Álvarez,¹ Ricardo Cabrera-Jardines,¹ Federico Rodríguez-Weber,² Enrique Díaz-Greene³

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en México y el resto del mundo; éstas están directamente relacionadas con la aterosclerosis y sus diferentes factores de riesgo bien establecidos. La identificación de estos factores de riesgo ha permitido el desarrollo de herramientas para calcular la probabilidad de padecer estas enfermedades, lo que se conoce como riesgo cardiovascular. Este artículo revisa brevemente la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares, su relación con la aterosclerosis, las escalas de riesgo cardiovascular y una nueva herramienta conocida como edad vascular.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades cardiovasculares; aterosclerosis; riesgo cardiovascular.

Abstract

Cardiovascular diseases are the main cause of death in our country and the world; these are directly related to atherosclerosis and its well-established risk factors. The identification of these risk factors has led to the development of tools to calculate the probability of diseases, which is known as cardiovascular risk. This article reviews briefly the pathophysiology of cardiovascular diseases, its relationship with atherosclerosis, cardiovascular risk scales and a new tool known as vascular age.

KEYWORDS: Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Cardiovascular risk.

¹ Internista egresado.

² Coordinador académico de pregrado y posgrado. Profesor adjunto del curso de Medicina interna.

³ Jefe de Enseñanza y profesor titular del curso de Medicina interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad la Salle, Ciudad de México.

Recibido: 3 de abril 2018

Aceptado: julio 2018

Correspondencia

Federico Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):910-923. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2136>



ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de enfermedades de interés común porque son la principal causa de muerte; son responsables de más de 30% de las muertes en todo el mundo y su incidencia va en aumento,¹ lo que genera la necesidad de la identificación temprana y prevención. En la actualidad se estudian como grupo porque comparten muchas características, principalmente su estrecha relación con aterosclerosis que se considera causa directa.

El seguimiento a través del tiempo de grandes grupos de personas o cohortes con diferentes características que favorecen la aparición de aterosclerosis ha permitido la identificación de factores de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, así como el desarrollo de diversos modelos predictivos, como el índice de Framingham, la calculadora ASCVD *Risk Estimator* y el sistema de estimación de riesgo SCORE para calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular en un tiempo determinado e identificar a la población que pueda obtener un beneficio de medidas terapéuticas, como la administración de estatinas.

El estudio de cohorte más grande realizado es el estudio de Framingham que inició en 1948 con el seguimiento de 5209 personas con la finalidad de identificar factores o características que favorecen la aparición de enfermedad cardiovascular y que ha continuado con el seguimiento de una segunda e incluso tercera generación de personas, los resultados de este estudio han permitido el desarrollo de guías para tratar de manera preventiva a las personas con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

En 2002 el programa nacional para la educación en colesterol NCEP (por sus siglas en inglés) publicó las guías del tercer informe del panel de expertos de detección, evaluación y trata-

miento de la hipercolesterolemia en adultos, ATP III,² donde se sugiere que las personas sin enfermedad coronaria previa, con factores de riesgo sean evaluadas para determinar el riesgo de un evento coronario a 10 años mediante el índice de Framingham, este modelo ha sido el más utilizado para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular; sin embargo, en 2013 el Colegio Americano del Corazón (ACC), con la Asociación Americana del Corazón (AHA), en conjunto con el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI) publicaron las guías para el tratamiento de colesterol en sangre para reducir el riesgo de aterosclerosis cardiovascular en adultos, en donde se recomienda el uso de una ecuación diferente (ASCVD *Risk Estimator*) para calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en 10 años.³ Asimismo, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda en sus guías para la prevención de la enfermedad cardiovascular de 2016 calcular el riesgo cardiovascular a 10 años en población europea con el sistema para la estimación de riesgo SCORE, que se basa en el proyecto con el mismo nombre descrito en 2003⁴ y que hasta el día de hoy contiene la información obtenida de 3 millones de personas por año y casi 4000 muertes por causa cardiovascular.

Gracias a los estudios mencionados se sabe que uno de los principales factores de riesgo de aterosclerosis y, por tanto, de enfermedad cardiovascular es la hipertensión arterial, que refleja de cierto modo la rigidez arterial. El desarrollo tecnológico ha permitido la medición y cálculo de variables fisiológicas diferentes a la presión arterial periférica. Se han desarrollado otros predictores de eventos cardiovasculares, como la presión de pulso periférico, presión central y velocidad de onda de pulso, que parecen ser mejores indicadores de la rigidez y distensibilidad arterial.^{5,6}

La estimación de riesgo cardiovascular con la escala de Framingham, con la ecuación de ASCVD

Risk Estimator y con el sistema SCORE tiene variaciones en una misma persona, además, hasta el día de hoy no se conoce la relación entre estas tres escalas y la estimación de riesgo cardiovascular o edad vascular en relación con la rigidez arterial inferida por la velocidad y morfología de onda de pulso, lo que genera controversia respecto a cuál es el mejor método para cuantificar el riesgo e iniciar medidas preventivas, como la administración de estatinas.

Aterosclerosis y enfermedad cardiovascular

Conceptos y epidemiología

El término arterioesclerosis hace referencia al engrosamiento y endurecimiento de las arterias independientemente de su tamaño, mientras que aterosclerosis se refiere específicamente al proceso que afecta de manera exclusiva a las arterias de mediano y gran calibre.⁷ Aunque el término enfermedad cardiovascular engloba a todos los padecimientos que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos de manera independiente a su causa, éste se utiliza para referirse a las enfermedades del aparato cardiovascular que son consecuencia de aterosclerosis y que comparten características similares respecto a su causa, fisiopatología, pronóstico y tratamiento; por lo que en la actualidad se prefiere el término enfermedad cardiovascular aterosclerótica, abreviado como ASCVD por sus siglas en inglés de *atherosclerotic cardiovascular disease*, aunque en la bibliografía se encuentra con ambos términos y se clasifica según las características clínicas al momento de su manifestación en:

Cardiopatía isquémica o cardiopatía coronaria: es la forma más frecuente de la enfermedad y representa casi la mitad de los casos. De acuerdo con el patrón de manifestación podemos hablar de infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca o muerte de origen cardíaco.

Enfermedad cerebrovascular: que de acuerdo con su manifestación clínica y evolución hace referencia a un evento vascular cerebral o un evento isquémico transitorio.

Enfermedad arterial periférica: por aterosclerosis en arterias periféricas y la manifestación más frecuente es la claudicación.

Aterosclerosis aórtica: que se relaciona con la aparición de aneurismas torácicos y abdominales.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica tiene frecuencia de aproximadamente 50% en personas de 30 años sin enfermedad conocida⁸ y su incidencia va en aumento, sobre todo en países industrializados, lo que está en relación con el envejecimiento y el aumento de la población general.⁹ El **Cuadro 1** muestra el aumento en el número de muertes anuales entre 1990 y 2013 por enfermedad cardiovascular en general y por causa específica, por lo que hoy día se considera la principal causa de muerte en todo el mundo y es responsable de más de 17 millones de muertes cada año,¹ lo que representa aproximadamente 31% de todas las causas y se espera que este número aumente a más de 23.6 millones de muertes anuales para el año 2030.¹⁰

En México, según el INEGI, durante 2013 se registraron 623,600 fallecimientos; la principal causa de muerte fueron las enfermedades cardiovasculares que corresponden a 18% con un total de 116,002 muertes por esta causa (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI; Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Consulta de resultados: Tabulados básicos. Disponible en:

<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/Consulta/Mortalidad.asp>. consultado el 24 noviembre de 2015).



Cuadro 1. Número de muertes anuales entre 1990 y 2013 por enfermedad cardiovascular en general y por causa específica

Enfermedad	Muertes en 1990	Muertes en 2013	Aumento de 1990 a 2013 (%)
Cardiopatía isquémica	5,737,483	8,139,852	41.7
Evento vascular cerebral tipo isquémico	2,182,865	3,272,924	50.2
Evento vascular cerebral tipo hemorrágico	2,401,931	3,173,951	30.7
Cardiopatía hipertensiva	622,148	1,068,585	74.1
Cardiomiopatía y miocarditis	293,896	443,297	51.4
Cardiopatía reumática	337,493	275,054	-26.5
Aneurisma aórtico	99,644	151,493	52.1
Fibrilación y aleteo auricular	28,916	112,209	288.1
Endocarditis	45,053	65,036	46.3
Enfermedad vascular periférica	15,875	40,492	155.3
Otras enfermedades cardiovasculares y circulatorias	478,261	554,588	15.2
Total	12,279,565	17,297,480	40.8

Adaptado de la referencia 9.

Fisiopatología y factores de riesgo

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio y crónico que inicia desde la infancia y se desarrolla a lo largo de los años, es asintomática la mayor parte del tiempo; se distingue por la retención, oxidación y modificación de lípidos en forma de estrías grasas en las paredes de las arterias que posteriormente evolucionan a placas fibrosas que producen engrosamiento de la pared en la arteria afectada, disminuyendo su diámetro interno o luz de manera crónica, aunque si estas placas se rompen causan trombosis y oclusión aguda parcial o total de la arteria afectada.¹¹

Si las concentraciones séricas de colesterol LDL están elevadas de manera importante y persistente, éste logra penetrar las paredes de las arterias, se deposita y acumula entre las células, se liberan radicales libres de oxígeno, produciendo oxidación del LDL y liberando partículas proinflamatorias; el engrosamiento natural de las arterias por el estrés hemodinámico favorece que estos cambios se inicien en los sitios de ramificación; las células endoteliales

comienzan a liberar moléculas de adhesión, como la molécula vascular de adhesión celular tipo 1¹² y las células de músculo liso quimiocinas, atrayendo monocitos, linfocitos, mastocitos y neutrófilos al interior de la pared arterial, se secretan proteoglicanos, colágeno y fibras elásticas hacia la matriz extracelular, los monocitos en el tejido vascular se convierten en macrófagos, fagocitan a los lípidos y se convierten en células espumosas que se acumulan en la pared de la arteria, todo lo anterior lleva a una cascada inflamatoria para la formación del fibroadenoma temprano que se desarrolla entre los primeros 10 y 30 años de edad.

La proliferación de macrófagos que es la base para la progresión de la lesión¹³ amplifica la respuesta inflamatoria estimulando a otras células inflamatorias y endoteliales, lo que favorece la liberación de proteoglicanos y la muerte celular, formándose una colección de lípidos con centro necrótico y tejido fibrótico en la periferia pero debajo del endotelio, con lo que se consolida la lesión predominante conocida como placa fibrosa, que continúa toda la vida.¹¹

La formación del ateroma avanzado sucede aproximadamente a los 55 años o más y se caracteriza por el adelgazamiento puntual de la capa fibrosa por actividad de enzimas que la vuelven susceptible a ruptura (por lo que en la clínica se le conoce como placa vulnerable); si esto sucede se expone a la sangre a sustancias trombogénicas que pueden causar obstrucción aguda del vaso o pueden no desencadenar una respuesta de tal magnitud y agregarse nuevamente tejido fibroso y calcio; sin embargo, esto no excluye el riesgo de una nueva ruptura en la lesión.

El endotelio vascular hoy día se concibe como un órgano y se sabe que es capaz de responder a agresiones externas liberando sustancias vasodilatadoras, antitrombóticas y fibrinolíticas para mantener el adecuado funcionamiento del sistema cardiovascular; sin embargo, cuando el endotelio es dañado estas funciones se afectan e incluso se liberan factores protrombóticos, favoreciendo agregación plaquetaria, oxidación de LDL y atracción de monocitos, lo que induce la aparición de las placas ateroscleróticas.¹⁴

La interacción de los mecanismos inmunológicos con factores metabólicos favorece la propagación y aparición de las lesiones ateroscleróticas¹⁵ y, aunque no es del todo claro qué es lo que inicia el proceso de aterosclerosis, se han identificado diversas situaciones que causan daño y disfunción endotelial, como hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo,^{16,17} por lo que junto con la predisposición genética estos últimos se han establecido como factores de riesgo de aterosclerosis y hoy día se les conocen bien como factores de riesgo cardiovascular tradicionales, entre otros.^{18,19}

Rigidez arterial y edad vascular

La presión arterial produce daño endotelial y ocasiona la aparición de aterosclerosis, por lo que

es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas de gran importancia.

Durante mucho tiempo se tomaron en cuenta los valores sistólico y diastólico de la presión arterial como referencia de riesgo cardiovascular, así como para metas de tratamiento; sin embargo, al ser estos dos valores dependientes de otros, como el gasto cardiaco, distensibilidad, rigidez arterial, volumen circulatorio y tono autonómico de la musculatura vascular, se pierde su papel como marcadores de riesgo.

Un enfoque actual consiste en conceptualizar la presión arterial como la sumatoria de dos componentes, el primero es un valor constante que se da por la relación entre el gasto cardiaco multiplicado por el total de las resistencias periféricas y se denomina presión arterial media, que equivale a la presión del flujo constante de la sangre; el segundo componente es un valor pulsátil que resulta de la expulsión intermitente por el ventrículo izquierdo y se conoce como presión de pulso; cabe mencionar la capacidad amortiguadora que juegan las grandes arterias (principalmente la aorta) para minimizar estas variaciones de la presión de pulso, esta capacidad de amortiguación se ve limitada por el grado de rigidez y favorecida por la distensibilidad (*compliance*).²⁰ El aumento en la rigidez arterial limita la distensibilidad de su pared, con lo que aumenta la velocidad del flujo sanguíneo en ese segmento; por tanto, la velocidad a la que viaja el volumen expulsado por el ventrículo izquierdo en cada latido (conocido como velocidad de onda de pulso) es directamente proporcional al grado de rigidez arterial e inverso al grado de distensibilidad. Así, una forma de determinar el grado de rigidez arterial es mediante la velocidad de la onda de pulso.

El envejecimiento es un proceso fisiológico en el que la capacidad elástica de las arterias sufre disminución progresiva conocida como enveje-



cimiento vascular; sin embargo, en personas con hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular este proceso inicia en etapas más tempranas y avanza con mayor velocidad debido a alteraciones en la estructura vascular, como fibrosis, ateromatosis e hipertrofia muscular, por lo que la rigidez arterial se ha utilizado como marcador de alteraciones y riesgo cardiovascular,²¹ determinada mediante diferentes técnicas, como la medición de la presión de pulso, de la velocidad de onda del pulso, de los cambios en el diámetro del vaso, el análisis de la morfología de la onda de pulso y del índice de ascenso del pulso.

Boutouyrie y colaboradores²² demostraron que los cambios en el espesor aórtico son predictores independientes de enfermedad coronaria y que estos cambios pueden medirse utilizando métodos no invasivos, como la velocidad de la onda del pulso. Posteriormente Blacher y colaboradores²³ reportaron que en 242 pacientes seguidos durante 78 meses la velocidad de la onda del pulso tiene valor predictivo alto y capacidad pronóstica superior a la de los factores de riesgo tradicionales; otros estudios han demostrado el papel de la velocidad de onda del pulso para la terminación de la rigidez arterial como factor de riesgo cardiovascular.

Riesgo cardiovascular: escalas de riesgo y velocidad de onda de pulso

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica tiene frecuencia de aproximadamente 50% en personas de 30 años sin enfermedad previa conocida y hoy día son la principal causa de muerte en México y en el resto del mundo; además, su incidencia va en aumento²⁴ (Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI; Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido; Consulta de resultados: Tabulados básicos. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/>

proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp., consultado el 24 noviembre de 2015) y se espera que para el año 2030 causen aproximadamente 23.6 millones de muertes anuales en todo el mundo.¹⁰ Además de la mortalidad, estas enfermedades generan en todo el mundo importantes pérdidas económicas y laborales debido a las consecuencias y costo del tratamiento a corto y largo plazos, por lo que una estrategia útil es identificar de manera apropiada a las personas con mayor probabilidad de padecer un evento cardiovascular en un tiempo determinado (riesgo cardiovascular), así como a quienes pudiesen beneficiarse de intervenciones para disminuir este riesgo. Todo esto ha dado pie a la búsqueda de diferentes herramientas, como escalas, métodos y dispositivos que permitan calcular el riesgo cardiovascular de manera objetiva, temprana y con un beneficio que supere al costo.

Riesgo cardiovascular

Se entiende como factor de riesgo a cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión, misma definición que es válida para los factores de riesgo cardiovascular que históricamente se han dividido en modificables y no modificables; los más representativos del primer grupo son la hipertensión arterial, obesidad, diabetes, sedentarismo, dislipidemia y tabaquismo, y del segundo grupo son la edad, el sexo y los antecedentes familiares. El riesgo cardiovascular aumenta de manera sinérgica mientras más factores de riesgo estén presentes.²⁵

Es de vital importancia el papel que juega la modificación de estos factores de riesgo para reducir la mortalidad por enfermedad coronaria, porque esta acción colabora en aproximadamente 44% y el tratamiento médico en 47%, como lo demostraron Ford y colaboradores²⁶ en un estudio de 20 años de seguimiento.

A principio del decenio de 1930, se describió por primera vez la relación entre la dieta y enfermedad coronaria y casi 20 años después entre el colesterol sérico y la mortalidad por esta misma causa.²⁷ El descubrimiento de esta asociación entre factores de riesgo y enfermedad cardiovascular ha conducido a la búsqueda de herramientas para evaluar el riesgo de manera global, esta búsqueda impulsó la realización de uno de los estudios más grandes de seguimiento epidemiológico: el Framingham Heart Study gracias al cual podemos calcular el riesgo global de enfermedad cardiovascular de acuerdo con la existencia de factores de riesgo.

Escala de riesgo cardiovascular de Framingham

En 1948, debido al aumento de las enfermedades cardiovasculares, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos decidió iniciar el estudio llamado *Framingham Heart Study*, que tenía como finalidad estudiar los factores de riesgo y la epidemiología de la enfermedad cardiovascular,²⁸ posteriormente esta institución se fusionó con el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (actualmente *National Heart, Lung and Blood Institute*) y la Universidad de Boston y así, en la ciudad de Framingham, cerca de Boston, se estableció la primera cohorte de 5209 pacientes sanos de entre 30 y 60 años de edad que tras haber registrado la existencia de características basales (probables factores de riesgo hasta ese momento) se han seguido cada dos años hasta la fecha; a medida que esta población original creció fue apareciendo una segunda generación, por lo que en 1971 se decidió continuar con el seguimiento de 5124 descendientes de la cohorte original; a este subestudio se le denominó *Offspring Study* y posteriormente en 2002 se agregaron 4095 personas pertenecientes a una tercera generación.²⁹ Aunque el seguimiento de los pacientes continúa hasta el día de hoy, bastaron cuatro años para definir que el colesterol y la presión arterial elevados son factores de gran

importancia para la aparición de enfermedad vascular.³⁰ Años después se estableció la relación entre el tabaquismo y el riesgo de infarto de miocardio,³¹ así como la intolerancia a la glucosa, obesidad e inactividad; así, se describen los cuatro factores de riesgo cardiovascular tradicionales modificables: tabaquismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertensión arterial, y esto permite el desarrollo de métodos estadísticos multivariados para estimar el riesgo individual según el grado de exposición a esos factores de riesgo.³²

Existen varias versiones actualizadas de la puntuación de Framingham publicadas en 1991,³³ 1997 y la más reciente de 2008,³⁴ en donde el riesgo se calcula a través de una puntuación de acuerdo con las variables: edad, sexo, colesterol HDL, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo, diabetes e hipertrofia ventricular izquierda; a la existencia de cada una de estas variables se le asigna una puntuación ya establecida y la sumatoria de los puntos obtenidos se relaciona con el riesgo de angina estable, infarto de miocardio y muerte coronaria a 10 años, según tablas de valores.

En 2013 el Colegio Americano del Corazón (ACC), con la Asociación Americana del Corazón (AHA) en conjunto con el Instituto Nacional Cardio-Pulmonar y Hematológico (NHLBI) publicaron las nuevas guías para el tratamiento del colesterol en sangre para reducir el riesgo de aterosclerosis cardiovascular en adultos ATP IV, en donde se recomienda calcular el riesgo cardiovascular mediante el uso de una ecuación diferente llamada ASCVD (ACC/AHA *Pooled Cohort Equations Risk Calculator*), que se desarrolló con base en cinco cohortes estadounidenses de individuos seguidos durante una década, probadas en tres cohortes de validación externa; esa ecuación incluye el evento vascular cerebral dentro de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.³



Según algunas publicaciones recientes esta nueva fórmula puede sobreestimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la población general.³⁵

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda en sus guías para la prevención de la enfermedad cardiovascular de 2016³⁶ calcular el riesgo cardiovascular a 10 años en personas de 40 a 65 años de edad con el sistema para la estimación de riesgo SCORE, que se basa en el proyecto con el mismo nombre descrito en 2003⁴ y que hasta el día de hoy contiene la información obtenida de tres millones de personas por año y casi 4000 muertes por causa cardiovascular, agrupando a los pacientes en riesgo bajo (< 5%), alto (5.9%) y muy alto (> 9%); esta ecuación está validada para países europeos ya sean de alto o bajo riesgo; sin embargo, su uso no se recomienda para estimar el riesgo en población no europea.

Hajifathalian y colaboradores mencionan que las ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular que se desarrollaron en una misma población no solamente no pueden utilizarse de manera universal, incluso pueden fallar en el mismo país si se utilizan años después de su elaboración; lo anterior se basa en el hecho de que el riesgo de enfermedad cardiovascular puede variar geográfica y temporalmente (porque el acceso y la calidad de la atención médica varían en el tiempo en una misma población).

En la publicación de Globorisk en la revista Lancet³⁷ se propone una nueva ecuación para estimar el riesgo cardiovascular, que se obtuvo analizando la información de ocho cohortes para calcular los coeficientes de cada ecuación de riesgo y la regresión del riesgo. Los resultados obtenidos con la ecuación se compararon con la información de encuestas de salud de 11 diferentes países, incluido México, y se encontró buena relación en los resultados.

Sin embargo, como se menciona en las discusiones de ese artículo, todas las cohortes estudiadas pertenecen a un mismo país (Estados Unidos) y es necesario replicar el análisis con cohortes de otros países. Dos años posteriores y con base en las mismas ocho cohortes, este grupo lanzó una segunda publicación, en donde proponen una nueva ecuación (llamada "de consultorio"), que no requiere estudios de laboratorio para obtener las variables, en la que se sustituye la existencia de diabetes mellitus y la concentración de colesterol por el índice de masa corporal. El riesgo calculado con este método se recalibró por grupos de edad y género para 182 países, al comparar el riesgo estimado entre estas dos herramientas más de 80% de los pacientes se catalogaron de igual manera en riesgo alto o bajo; sin embargo, como ellos mismos comentan en sus discusiones, la incidencia real de enfermedad cardiovascular no está disponible para todos los países estudiados, por lo que el comparativo del riesgo estimado con el esperado no es válido; por último, mencionan que al no utilizar la diabetes como una variable, esta ecuación puede subestimar el riesgo en personas de este grupo.

Medición de onda de pulso

El grado de rigidez de las grandes arterias (principalmente la aorta) se relaciona directamente con el riesgo cardiovascular; sin embargo, su medición requiere técnicas invasivas, lo que genera altos costos y riesgo para el paciente, por lo que su utilidad como marcador de riesgo cardiovascular para prevención primaria no es rentable. La tecnología y su aplicación en la medicina han hecho posible que la medición de la onda de pulso mediante esfigmografía en la arteria radial junto con el análisis de su morfología y procesamiento de datos a través de programas de cómputo, permitan la estimación de la presión de onda de pulso y rigidez arterial en la aorta. Horváth y colaboradores³⁸ demostraron que la velocidad de la onda de pulso medida

por arteriografía con el dispositivo oscilométrico Arteriograph es cercana a la misma variable medida de forma invasiva. Posteriormente Ring y colaboradores³⁹ demostraron que la rigidez arterial estimada con el mismo dispositivo y el índice de ascenso de pulso Tonometric SphygmoCor correlacionan con el riesgo vascular en pacientes sanos, estos estudios abren la puerta al uso de métodos no invasivos para la determinación de la rigidez arterial como una herramienta más de estimación de riesgo cardiovascular.

Estimación del riesgo y administración de estatinas

Las concentraciones elevadas de colesterol en sangre son factor de riesgo cardiovascular importante, lo que ha abierto la posibilidad de su modificación para disminuir este riesgo. La administración de las estatinas como prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular ha sido de gran interés desde hace varios años,⁴⁰ pero en 2004 el estudio CARDS⁴¹ logró demostrar la disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos en riesgo alto; ese beneficio se confirmó posteriormente, el estudio JUPITER fue uno de los más representativos,⁴² en donde se demostró que 20 mg/día de rosuvastatina lograron disminuir aproximadamente 40% la tasa de eventos vasculares (incluso en pacientes con LDL < 100 mg/dL). Puntos importantes a mencionar es que este estudio se realizó en pacientes con elevación basal de la PCR y no está claro si ese beneficio serviría en pacientes con PCR normal, y que el seguimiento se realizó únicamente por dos años.

En 2012 un metanálisis de 27 estudios (22 que compararon estatinas contra placebo y 5 estatinas contra estatinas a diferentes dosis) demostró la utilidad de las estatinas para la reducción del riesgo relativo de eventos vasculares mayores (0.79, 0.77-0.81, IC95%; p 0.04

por cada reducción de 1.0 mmol/L en el LDL), así como de riesgo de enfermedad vascular cerebral (RR 0.76, 0.61-0.95, IC99%, p = 0.0012 por cada 0.1 mmol de LDL disminuido) y de la mortalidad por todas las causas (disminución de RR 0.91, 0.85-0.97 IC95% en participantes sin antecedentes de enfermedad vascular), sin aumentar la mortalidad por cualquier causa no vascular.⁴³ El siguiente año en una revisión Cochrane se encontró que en sujetos sin antecedente de enfermedad vascular cerebral, las estatinas lograron la reducción en la mortalidad por cualquier causa, eventos vasculares mayores y revascularizaciones (disminución de la razón de momios [OR] de 0.86, IC95% 0.79 a 0.94) para mortalidad por todas las causas; del riesgo relativo (RR) en 0.75 (IC95% 0.70 a 0.81) de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal; del RR en 0.73 (IC95% 0.67 a 0.80) de los eventos cardiovasculares fatales y no fatales combinados; así como del RR en 0.78 (IC95% 0.68 a 0.89) de los accidentes cerebrovasculares combinados fatales y no fatales.⁴⁴

Además de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares, las estatinas también pueden modificar la forma de manifestación, como lo demostró el estudio de Vervueren y su grupo, que encontró que éstas modifican la manifestación del síndrome coronario agudo siendo más frecuente el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y angina inestable y menos frecuente el infarto de miocardio con elevación del segmento ST en esos pacientes.⁴⁵

No cabe duda del beneficio que ofrecen las estatinas como prevención primaria sobre todo en quienes tienen mayor riesgo cardiovascular, por lo que en la actualidad se busca identificar a esta población. Desde 2001 las Guías Americanas para la Detección, Evaluación y Tratamiento de Hipercolesterolemia en el Adulto, tercer reporte del programa para la educación en colesterol ATP III² dieron las siguientes recomendaciones:



Calcular el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años con el algoritmo de Framingham en bajo (< 10%), moderado (10-19%) o alto (> 20%) tomando en cuenta la edad, el tabaquismo, la presión sistólica y el colesterol HDL (**Figura 1**).

cuando el valor inicial es ≥ 160 mg/dL y opcional si es entre 130 y 159 mg/dL. En pacientes con riesgo bajo, con uno o ningún factor de riesgo la meta de LDL debe ser menos de 160 mg/dL y el tratamiento farmacológico se recomienda con valores ≥ 190 mg/dL.

Reducción del colesterol LDL, estableciendo metas de tratamiento, como buscar concentraciones de LDL menores de 100 mg/dL en pacientes con enfermedad coronaria, o equivalente de riesgo (enfermedad vascular periférica, diabetes, aneurisma de aorta abdominal, EVC) o riesgo alto de enfermedad cardiovascular a 10 años considerando forzoso el tratamiento farmacológico si el valor inicial es ≥ 130 mg/dL y opcional si es entre 100 y 129 mg/dL. En los pacientes que tienen dos o más factores de riesgo o riesgo moderado la meta de tratamiento es descender el LDL a menos de 130 mg/dL y en ellos se recomienda tratamiento farmacológico

Hasta la fecha el índice de Faringham ha sido la forma más utilizada de calcular el riesgo cardiovascular, aunque existen algunas variaciones en los resultados probablemente por la diferencia genética y cultural, como en el caso de mujeres, personas mayores de 75 años de edad y personas no estadounidenses, para quienes se requieren ajustes al algoritmo porque éste no se ha validado en su totalidad, además, al parecer, sobreestima el riesgo en italianos, algunas zonas de Europa, en hispanos y puertorriqueños; esto dio pie al desarrollo de adaptaciones con el intento de generalizar su uso, por ejemplo la que se desarrolló para la población española REGI-

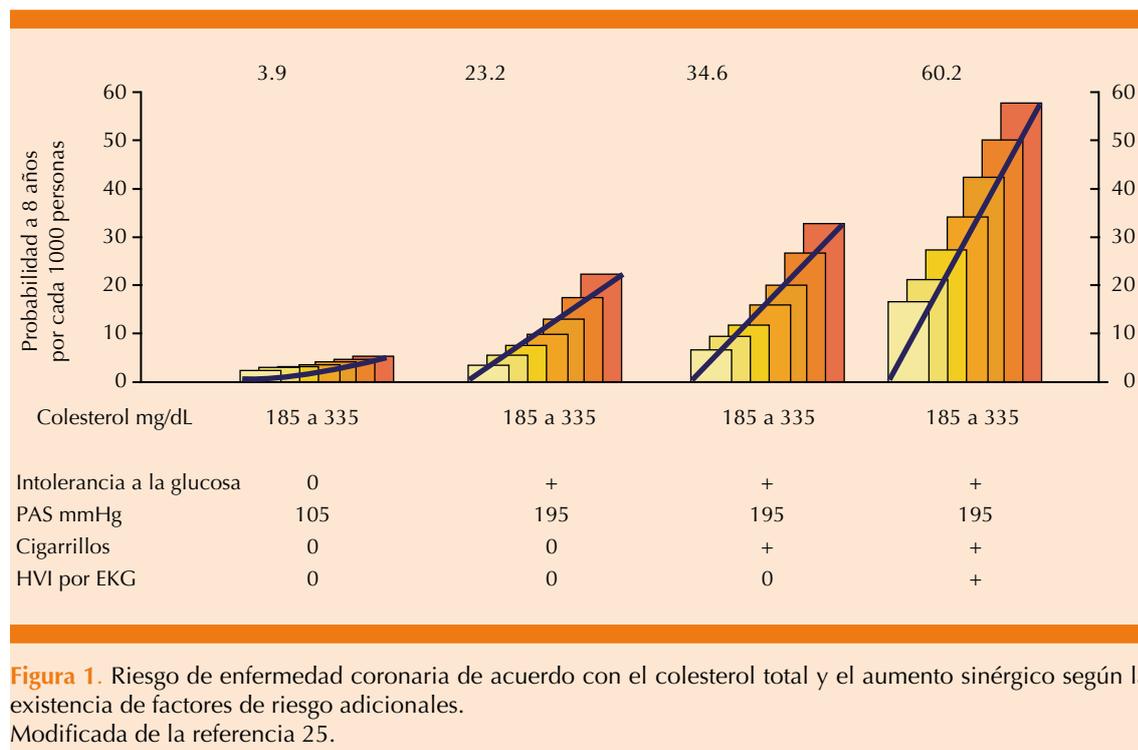


Figura 1. Riesgo de enfermedad coronaria de acuerdo con el colesterol total y el aumento sinérgico según la existencia de factores de riesgo adicionales. Modificada de la referencia 25.

COR,^{46,47} sin embargo, aún queda duda respecto a la aplicación clínica de estos modelos, lo que ha llevado a la búsqueda de alternativas para la valoración de riesgo.⁴⁸

Otro punto que genera inquietud es el tipo y dosis de estatina a prescribir porque aunque algunos estudios sugieren administrar mayores dosis para obtener mayor beneficio,⁴⁹ esto se relaciona con efectos indeseados, por lo que la misma AHA/ACC publicó sus nuevas guías para el manejo del colesterol sérico y reducción de riesgo cardiovascular en 2013, en las que siguen recomendando calcular el riesgo cardiovascular a 10 años, pero con una nueva herramienta, así como iniciar con dosis bajas, sobre todo en pacientes mayores de 75 años y en sujetos en riesgo alto de sufrir efectos secundarios, como rabdomiólisis; un punto que ha llamado la atención en estas guías es la recomendación de no seguir una cifra de LDL como objetivo para el tratamiento y se establecen dosis de estatinas como de intensidad alta, moderada y baja, que debe indicarse según las características de cada paciente tomando en cuenta las siguientes recomendaciones:

Se recomienda tratamiento con estatinas a diferentes dosis a los siguientes grupos de pacientes:

- Menores de 75 años con enfermedad cardiovascular (síndrome coronario agudo, antecedente de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización arterial coronaria o no coronaria, EVC, ataque cerebral transitorio o enfermedad arterial periférica) como prevención secundaria.
- Pacientes con colesterol LDL mayor o igual a 190 mg/dL como prevención primaria.
- Pacientes con diabetes entre 40 y 75 años de edad.
- Pacientes entre 40 y 75 años, sin antecedente de enfermedad cardiovascular, no diabéticos, pero con riesgo cardiovascular a 10 años estimado mayor o igual a 7.5%.

Sin embargo, desde diciembre de 2014 existe evidencia que demuestra que el riesgo cardiovascular real en una población ya conocida es menor que el calculado según la calculadora propuesta por estas guías,⁵⁰ lo que pone en duda su utilidad.

CONCLUSIÓN

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en México y el resto del mundo, su patogénesis se relaciona directamente con la aterosclerosis, por lo que los factores que favorezcan la aparición de esta última aumentan la probabilidad de morir por enfermedad cardiovascular, así como el control de estos factores ayuda a disminuir esa mortalidad.

Existen diferentes métodos para calcular el riesgo global de padecer y morir por enfermedad cardiovascular, esto con la finalidad de identificar a los pacientes que pueden obtener mayor beneficio del tratamiento ya sea farmacológico o no; sin embargo, éstos se han desarrollado en grupos poblacionales específicos y toman en cuenta diferentes factores, lo que no permite su utilidad de manera universal, situación que debemos tener en cuenta en nuestra práctica clínica diaria y no olvidar que la evaluación adecuada requiere el análisis integral, individualizando la situación de cada paciente y apoyándonos de las diferentes herramientas a nuestro alcance, que únicamente deben utilizarse como guía y no como norma al momento de tomar decisiones.

REFERENCIAS

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 cau-



- ses of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England) [Internet] 2015;385(9963):117-71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530442><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4340604>
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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* [Internet] 2002;106(25):3143-421. Available from: <http://hdl.handle.net/2060/19970012342>
 3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* [Internet] 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222016><http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
 4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
 5. Ishisone T, Nagano M, Onodera M, et al. Superiority of pulse wave velocity for cardiovascular risk assessment among noninvasive arterial stiffness parameters in the general population. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;61(10):E1431. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971361431X>
 6. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: Current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014;35.
 7. Lahoz C, Mostaza JM. La Aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2018 Mar 28];60(2):184-95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893207750091>
 8. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1-25 million people. *Lancet* 2014;383(9932):1899-911.
 9. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* [Internet] 2015;372(14):1333-41. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406656>
 10. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2015 Update: A Report From the American Heart Association [Internet]. Vol. 131, *Circulation* 2015;29-322. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIR.0000000000000152>
 11. Insull W. The pathology of atherosclerosis: Plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009;122(1 Suppl.).
 12. Libby P. History of discovery: Inflammation in atherosclerosis. *Arter Thromb Vasc Biol* 2012;32(9):2045-51.
 13. Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19(9):1166-72.
 14. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiocchemical perspective. Vol. 58, *Angiology* 2007;513-22.
 15. Hansson GKMDP. Mechanisms of disease: Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(16):1685-95. Available from: <http://search.proquest.com/docview/223931318?accountid=15083><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1618595>
 16. John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* [Internet] 1998;98(3):211-6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1998245129>
 17. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. *Hypertension* 1995;25(2):155-61.
 18. Chen Y, Rollins J, Paigen B, Wang X. Genetic and genomic insights into the molecular basis of atherosclerosis. *Cell Metabolism* 2007;6:164-79.
 19. Yu E, Rimm E, Qi L, et al. Diet, lifestyle, biomarkers, genetic factors, and risk of cardiovascular disease in the nurses' health studies. *Am J Public Health* 2016;106:1616-23.
 20. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
 21. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet] 2001;21(12):2046-50. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/hq1201.100226>
 22. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39(1):10-5.
 23. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, et al. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* [Internet] 2003;63(5):1852-60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12675863
 24. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet] 2015;385(9963):117-71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)

25. Zannad F, Jakobsen A, Heroy J, Ralph A, Rees T, Shaw M. Cardiovascular high-risk patients--treat to protect, but whom? *Medscape J Med* [Internet] 2008;10Suppl(Supp):S2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449378><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2344116>
26. Ford ES, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007 Jun 7;356(23):2388-98.
27. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer public Health. *J Mt Sinai Hosp NY* 1953;20:118-39.
28. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41(3):279-81.
29. Splansky GL, Corey D, Yang Q, et al. The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: Design, recruitment, and initial examination. *Am J Epidemiol* 2007;165(11):1328-35.
30. Chapman JM, Goerke LS, Dixon W, et al. The clinical status of a population group in Los Angeles under observation for two to three years. *Am J Public Health Nations Health* 1957;47:33-42.
31. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease. *N Engl J Med* [Internet] 1962;266(16):796-801. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM196204192661602>
32. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2(2):120-6.
33. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* [Internet] 1991;83(1):356-62. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.83.1.356>
34. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation* 2008;117(6):743-53.
35. Preiss D, Kristensen SL. The new pooled cohort equations risk calculator. *Can J Cardiol* 2015;31:613-9.
36. Hoes AW, Agewall S, Albus C, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Española Cardiol* [Internet] 2016 Oct 1 [cited 2018 Mar 29];69(10):939.e1-939.e87. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893216304146>
37. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet] 2015;3(5):339-55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858715000819>
38. Horváth IG, Németh Á, Lenkey Z, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010;28(10):2068-75.
39. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res* 2014;37(11):999-1007.
40. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* [Internet] 1995;333(20):1301-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566020>
41. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet] 2004;364(9435):685-96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325833><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604168955><http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ctr&NEWS=N&AN=CN-00481439>
42. 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* [Internet] 2006;97(2A):33A-41A. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442935>
43. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* [Internet] 2012;380:581-90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3437972&tool=pmcentrez&rendertype=abstract><http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612603675>
44. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1(1):CD004816.
45. Vervueren PL, Elbaz M, Dallongeville J, et al. Relationships between chronic use of statin therapy, presentation of acute coronary syndromes and one-year mortality after an incident acute coronary event. *Int J Cardiol* 2013;163:102-4.
46. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21(5):365-70.
47. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(8):634-8.
48. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* [Internet] 2000;342(12):836-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733371>



49. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* [Internet] 2010;376(9753):1670-81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2988224&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
50. Cook NR, Ridker P. Further insight into the cardiovascular risk calculator: The roles of statins, revascularizations, and under ascertainment in The women's health study. *JAMA Intern Med* 2014;174(12):1964-71.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.