

Riesgo y Prevención Cardiovascular



Dr. Enrique Ruiz Mori

Riesgo y Prevención Cardiovascular

DR. ENRIQUE RUIZ MORI

Autor y Editor

Riesgo y Prevención Cardiovascular



Dr. Enrique Ruiz Mori

	Pág.
Autores	IX
Prólogo	XIII
Presentación	XV
Agradecimiento	XVII
PARTE I: Factores de Riesgo Cardiovascular	
Introducción	3
La Enfermedad Cardiovascular, un problema de Salud Pública	5
Factores de Riesgo Cardiovascular	15
Tablas de Predicción del Riesgo Cardiovascular	43
Estimación del Riesgo Cardiovascular, importancia y aplicación clínica	51
Valor añadido de la Genética en la Estratificación del Riesgo Cardiovascular Global del Hipertenso	79
Aportaciones de la Genética en la Valoración del Riesgo Cardiovascular del paciente dislipidémico	85
Prevención Primaria en enfermedad cardiovascular	93
Prevención Secundaria en enfermedad cardiovascular	107
Factores de Riesgo para la enfermedad aterotrombótica en la mujer	137
Factores de Riesgo Cardiovascular en niños y adolescentes	155
Prevención de los accidentes cerebrovasculares isquémicos	169
Estudio del Corazón de Framingham. Historia y trascendencia	177
PARTE II: Estudios Epidemiológicos Nacionales	
Factores de Riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares en el Perú. Estudio Tornasol	187

Presentación

La sociedad que se ha ido desarrollando en los últimos 50 años, alcanzando una mayor longevidad, ha quedado a merced de “malos hábitos” o estilos de vida desfavorables para la salud cardiovascular (tabaco, sedentarismo, estrés, comidas hipercalóricas, entre otras), lo cual ha precipitado en forma epidémica que las afecciones isquémicas del corazón sean la principal causa de muerte en todas las latitudes del orbe.

Una estrategia para neutralizar las altas tasas de mortalidad cardiovascular por enfermedad coronaria es actuar sobre los estilos de vida y los Factores de Riesgo, realizando un programa de prevención, por ello la importancia y trascendencia de esta obra editorial que busca ser una herramienta para el profesional de la salud que se encuentre sensibilizado en la Prevención Cardiovascular y pueda profundizar sus conocimientos en este campo.

El presente libro es un instrumento de divulgación y educación, basado en la evidencia científica, en el que se ha buscado desarrollar en sus 3 secciones y 20 títulos, diversos aspectos para estimular la prevención de las enfermedades cardiovasculares, enfocando los conceptos con claridad, objetividad y ética.

En la primera Parte del libro se analiza la trascendencia de las enfermedades cardiovasculares en la Salud Pública y la manera como estas afecciones han desplazado a las enfermedades infecciosas como principal causa de mortalidad a nivel mundial. A continuación se examinan los Factores de Riesgo tradicional a fin de resaltar el rol que desempeñan en la génesis de la aterosclerosis, así como también se describen las diversas tablas de predicción de riesgo y la importancia que tienen en la aplicación clínica de estimar el Riesgo Cardiovascular en la comunidad. En este acápite se destaca el valor que ejerce la Prevención Primaria y Secundaria, así como los avances de la genética en este campo. Se enfatiza también los esfuerzos que se deben realizar en la población femenina, debido a que una serie de mitos sobre la enfermedad cardiovascular en la mujer ha creado una falsa concepción de que el infarto al miocardio es exclusividad del varón, lo cual ha condicionado y condiciona una menor agresividad en el manejo del síndrome coronario agudo en la mujer, es necesario todo esfuerzo educativo al respecto, tanto en la sociedad como en el personal sanitario. Otro aspecto desarrollado es la presencia de los Factores de Riesgo en niños y adolescentes, lo cual es de total vigencia, teniendo en cuenta que la aterosclerosis se inicia en la infancia, por lo que se debe crear en la conciencia infantil estilos de vida saludable, no como una obligación sino como un medio de vida y los pediatras son los llamados a

ejercer un papel fundamental como educador al respecto. Finalmente esta sección termina haciendo una recopilación de la manera como se estructuró el estudio de Framingham y su trascendencia en la historia de la medicina.

En la Parte II se presentan los trabajos nacionales realizados bajo la dirección de la Sociedad Peruana de Cardiología, los cuales han buscado conocer la realidad de la población peruana sobre los Factores de Riesgo Coronario y que han sido denominados Tornasol I y Tornasol II. También se incluye el trabajo en el que se ha aplicado el score de Framingham a la población del Tornasol I y II que cumplía con los criterios del mismo, evidenciado que el alto riesgo se está incrementando sobre todo en las ciudades donde el desarrollo urbanístico y económico es mayor, lo cual puede ayudar a las autoridades sanitarias para orientar en qué comunidades se deben diseñar y aplicar nuevas políticas de salud a fin de reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. También se ha incluido un subanálisis del registro nacional de Infarto (RENIMA II) donde se evalúa los factores de riesgo en la población peruana que desarrolla un infarto cardiaco.

Se inicia la Parte III de este libro con una evaluación de los múltiples Programas de Prevención aplicados a la comunidad, a través de los cuales se puede comprender los éxitos y fracasos en los esfuerzos de realizar prevención en la población. Luego se hace un análisis del rol que deben jugar las Sociedades Científicas ante el desafío de las enfermedades no transmisibles. El libro finaliza con los consejos de cómo organizar y estructurar programas de prevención dirigidos a los individuos de la comunidad y realizados por los profesionales de la salud, quienes deben integrarse para formar unidades de prevención.

Ha nombre de la Sociedad Peruana de Cardiología y del mío propio deseo felicitar este esfuerzo editorial que entre otros aspectos busca difundir y profundizar lo que significa el Riesgo Cardiovascular en nuestras poblaciones y las medidas que se deben realizar en el trascendental campo de la Prevención.

Dr. Juan Vlásica C.
Presidente de la Sociedad Peruana de Cardiología

Introducción

Dr. Ricardo Subiria Carrillo

Durante el último siglo los países industrializados incorporaron a su modo de vida hábitos perniciosos, que luego se han extendido a otras regiones. Debido a sus efectos, y a la mayor esperanza de vida, la Organización Mundial de la Salud ha pronosticado que entre las enfermedades que predominarán en el presente siglo se cuentan los males crónicos degenerativos. Como consecuencia, a medida que transcurran los años 2000s, habrá más pacientes crónicos, más consumidores de medicamentos y más usuarios de camas de hospital.

Esta situación adquiere principal relevancia debido a que durante siglos el promedio de vida de los seres humanos fue breve, y las muertes se debían principalmente a agentes externos (Infecciones) o a causas violentas. A medida que las condiciones sanitarias de las comunidades fueron mejorando y se descubrieron las vacunas y tratamientos eficaces, creció la esperanza de vida. Al aumentar ésta, se hizo presente otro tipo de enfermedades, a las que se denominan “No Transmisibles”, cuyos factores determinantes son principalmente internos y productos de ciertos hábitos perniciosos como fumar, ingerir dietas inadecuadas, etc.

Estas Enfermedades No Transmisibles, que tienen curso crónico, son “las más” multifactoriales; y las Cardiovasculares y el Cáncer constituyen hoy las principales causas de muerte. Este desplazamiento en la frecuencia de ciertos males implica que 60 años atrás los médicos lidiaban preferentemente con enfermedades causadas por agentes externos (y aún se continúa haciendo), pero conforme avance el siglo XXI, nuestro quehacer consistirá cada vez más en luchar contra enfermedades generadas desde el interior del propio organismo. Esta transición epidemiológica ha permitido hacer ciertas distinciones, por ejemplo las enfermedades agudas suelen tener sintomatología ruidosa, en tanto que las enfermedades No Transmisibles, evolucionan durante años silenciosamente; además, su larga evolución facilita que “convoquen” otras enfermedades, lo que se denomina co-morbilidad, y generalmente encarnan un pronóstico más severo. Por lo tanto, se justifica el empeño por identificar a las personas más vulnerables a ellas.

La noción de “Factor de Riesgo” ha permitido medir el grado de vulnerabilidad de las personas ante las enfermedades, a mayor

concentración de factores de riesgo en un individuo, mayor es la vulnerabilidad de éste. En el campo de la Aterosclerosis se han descrito más de 240 factores de riesgo que guardan relación con su origen, desarrollo y complicación; aunque son alrededor de nueve los de mayor importancia clínica. Desde los años ´80 el concepto de riesgo se difunde en todas las latitudes, de tal forma que las personas que tienen determinadas condiciones no necesariamente están enfermas, pero sí corren el riesgo de sufrir una determinada enfermedad.

En este contexto, el médico tradicionalmente ha tenido por finalidad curar enfermedades, así en las Sagradas Escrituras, Mateo mencionaba: “los que están sanos no tienen necesidad de médico, sino los enfermos”; pero en la actualidad el médico también tiene por finalidad actuar en poblaciones sanas expuestas a “Riesgos” de desarrollar enfermedades y ejercer un rol protagónico en la “Prevención” de las mismas. Cada vez más el mundo moderno exige que el médico prevenga una enfermedad en vez de curarla; y el profesional de la salud debe prepararse para ello.

La Enfermedad Cardiovascular, un problema de Salud Pública

Dr. Enrique Ruiz Mori
Dr. Mario Zubiato Talledo

En el último cuarto de siglo las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en adultos, no sólo en los países desarrollados sino también en todos aquellos países que buscan o alcanzan el desarrollo y la prosperidad, convirtiéndose en una epidemia

mundial (Figura 1).^{1,2} Esto es producto de asimilar las reglas y normas que regulan el crecimiento de los pueblos así como también captar sus estilos de vida que frecuentemente son desfavorables a la salud y al bienestar cardiovascular.

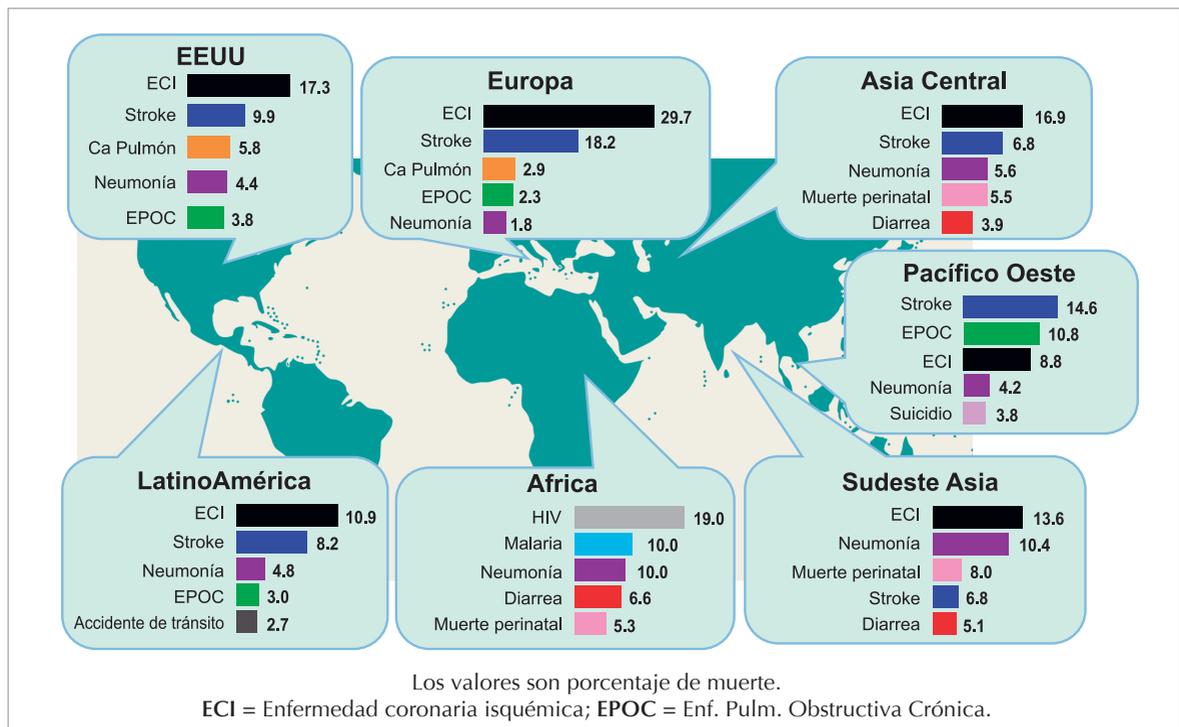


Figura 1. Principales Causas de Muerte Mundial 2001.^{1,2}

El cambio del ritmo de vida, las actividades estresantes, la creciente competitividad impuesta por la civilización actual, el mayor sedentarismo (conocido como “confort”), además del cambio en el hábito alimenticio tradicional por novedades de comida “chatarra”, con un incremento inusitado en el consumo de grasas saturadas (incluso grasas trans), azúcares refinados; o el aumento del tabaquismo, son factores que generan en la población altas tasas de hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, diabetes, entre otros; lo que condiciona la aparición y desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones aterotrombóticas como son la enfermedad coronaria isquémica, cerebrovascular y vascular periférica.

Clásicamente las enfermedades han sido divididas en “Enfermedades transmisibles (ET)” y en “Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT)”. En el primer grupo se incluyen a las infecciones respiratorias agudas (neumonías y bronconeumonías), diarreas, septicemias, entre otras, que ocasionan la mayor mortalidad en la población infantil. En el segundo grupo se encuentran las enfermedades que se caracterizan por su larga duración y generalmente lenta progresión, la enfermedad coronaria isquémica, el cáncer o la diabetes son clásicos ejemplos de ellas.³

En los países desarrollados las “ET” han sido controladas y su mayor preocupación en el momento actual son las “ECNT”, debido a que ellas (sobre todo la enfermedad coronaria isquémica) son la principal causa de muerte de la población adulta. Sin embargo en los países en desarrollo como el Perú a pesar de las transformaciones sociales, económicas y epidemiológicas de las últimas décadas, las enfermedades crónicas aún no reciben la importancia que les corresponde, mas bien son subestimadas y

no son consideradas como enfermedades de alta morbi-mortalidad y con un profundo efecto económico. En el año 2008 las enfermedades crónicas causaron a nivel mundial más del 60% de muertes (36 millones de fallecidos) y de ellos más del 80% ocurrían en países de ingresos medios y bajos (Figura 2),⁴ y para el año 2015 se pronostica que 41 millones de personas morirían por enfermedades crónicas si no hay acciones de control ni de prevención.⁵

En la región de las Américas, este grupo de enfermedades es la responsable de dos de cada tres defunciones en la población general, para el año 2002 causaba casi la mitad de las muertes en personas mayores de 70 años.⁶ En lo que respecta a América Latina y el Caribe las ECNT en el 2007 ocasionaron 4,45 millones de muertes (de las cuales un 37% se produjo en menores de 70 años) siendo producto de las enfermedades cardiovasculares un 42,7% (1,9 millones de muertes), por neoplasias malignas un 24,7%, diabetes mellitus un 5,8% y enfermedades respiratorias crónicas un 5,3%.⁷ Si se analiza en relación al género, las ECNT en Latinoamérica contribuyen con un 44,1% de las defunciones en los hombres y con un 44,7% en las mujeres menores de 70 años. En 1985 por cada 10 defunciones en Latinoamérica debido a una ET se producían 15 por ECNT, en el año 2000 esta relación aumentó a 34 y se estima que para el año 2015 por cada 10 defunciones atribuidas a una causa infecciosa habrá 70 muertes por causas no transmisibles.⁸ Por ello la Organización Panamericana de la Salud alertaba en el año 2002 que las enfermedades crónicas tienen efectos devastadores para las personas, familias y para la comunidad, tanto en el campo de la salud como en el desarrollo económico, y que afecta principalmente a las poblaciones pobres, en países de Bajo-Mediano ingreso.

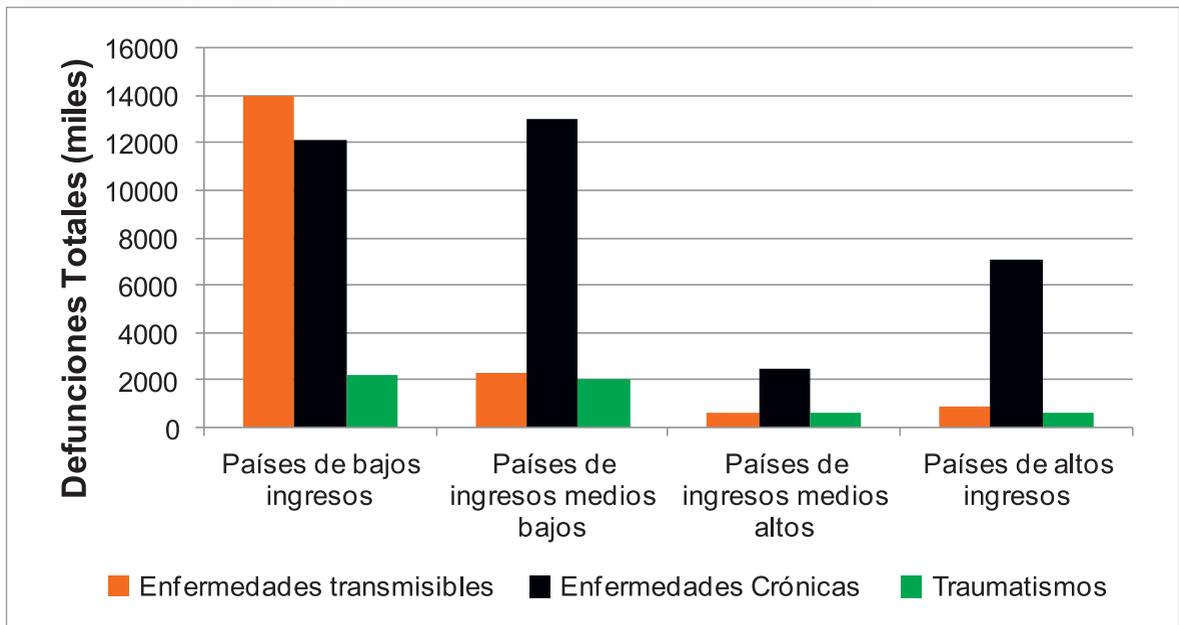


Figura 2. Defunciones previstas por causas principales y por grupo de ingresos. Banco Mundial. 2005.⁴

La situación actual de salud en el Perú muestra también que las enfermedades transmisibles han sido controladas con una mortalidad del orden del 26,3% frente a las enfermedades No Transmisibles con un 63,9%.

La situación se vuelve más grave si se considera la carga de enfermedad (medido por Años de Vida Saludable Perdidos generados por una enfermedad o AVISA) atribuible a los desórdenes crónicos que es mayor en los países de ingresos medios y bajos (grupo que incluye al Perú) que en los de ingresos altos, y que ésta se incrementa cada año. Se debe considerar que más de la mitad de las personas que mueren debido a las enfermedades crónicas se encuentran en su mejor momento de producción, es una población económicamente activa, por lo que los costos sociales y las consecuencias económicas en términos de pérdida de productividad son considerables. Así por ejemplo, la Organi-

zación Mundial de la Salud (OMS) estima que entre los años 2005 y 2015, el ingreso perdido ascenderá a 558 billones de dólares en China, 237 billones de dólares en la India y 303 billones de dólares en Rusia.⁴ En la actualidad Brasil, Rusia, India y China pierden anualmente más de 20 millones de años de vida productiva debido a las enfermedades crónicas, y se espera que esta cifra crezca hasta en un 65% en el 2030 de no tomar medidas correctivas.

En el año 2004, en el Perú se perdieron alrededor de 5'557,699 años de vida saludable (AVISA), y de ellos 341,718 AVISA fueron por ECNT, lo que representa una pérdida de 12,4 AVISA por cada 1,000 habitantes (13,6 en varones y 11,6 en mujeres).⁹

En el estudio de carga de enfermedad en el Perú, la mayor carga está en el grupo de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles con un

60,1%, lo cual conduce a una mayor demanda de los servicios de salud y exige una mayor capacidad resolutoria de éstas.¹⁰ La estructura del gasto público en salud indica que sólo el 5% es destinado a la prevención de las enfermedades, y el 65% es destinado al tratamiento y otro 30% a rehabilitación y diagnóstico, este esquema debe cambiar pues ante una enfermedad crónica el tratamiento es muy costoso mientras que la prevención implica menor inversión económica pero con un mejor e importante resultado sobre la salud de la población.

La OMS complementando los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) propuso como meta obtener una reducción adicional del 2% cada año en las tasas de mortalidad atribuibles a las enfermedades crónicas; si se lograra este objetivo se podrían evitar 36 millones de muertes durante el período 2005-2015, y dado que la mayoría de estas muertes corresponderían a países de recursos limitados, esto tendría grandes beneficios económicos, pues expandirá la vida productiva de las personas y reducirá los costos asociados al cuidado médico. Los ingresos que dejan de percibirse y los gastos en atención médica socavan el desarrollo socioeconómico de las comunidades y de los países.^{6,11}

En el grupo de las ECNT el primer lugar lo ocupa la enfermedad cardiovascular como la responsable del mayor número de muertes prematuras de la población mundial, la OMS reportó en el 2005 alrededor de 17,5 millones de defunciones por dicha enfermedad, lo que representa el 30% de todas las muertes registradas en el mundo, y de ellos 7,3 millones de fallecidos fueron por enfermedad coronaria isquémica y 6,2 millones por enfermedad cerebrovascular.¹² Estas enfermedades afectan por igual a ambos sexos. Se estima que si no se realizan cambios en los programas sanita-

rios para el 2030 la mortalidad por enfermedad cardiovascular y cerebrovascular alcanzará la cifra de 23,6 millones de muertes prematuras.

La enfermedad cardiovascular engloba a una serie de patologías, de las cuales destaca como la principal causa de muerte en el mundo a la enfermedad coronaria isquémica (angina estable, angina inestable e infarto miocárdico agudo) que se ha convertido en un problema de salud pública, donde el manejo de la enfermedad y de sus complicaciones son de alto costo, con significativa pérdida en la productividad económica.

Actualmente en EEUU un infarto cardiaco ocurre aproximadamente cada 25 segundos. Cada año 1'200,000 americanos tienen un nuevo (700,000) o recurrente (500,000) evento cardiovascular y 40% mueren como consecuencia de ello (en el 2006 se registraron 631,636 muertes por infarto al miocardio en una sala de emergencia o antes de llegar al hospital).¹³ Hay 13 millones en la población americana que viven con historia de enfermedad coronaria isquémica (angina estable).¹⁴ En relación al género, cada año, aproximadamente 372,000 mujeres de 65 años o más tienen un infarto cardiaco con una mortalidad del 54%. La edad promedio para que las mujeres tengan un primer ataque al corazón es alrededor de los 70 años (1 de cada 4 mujeres de más de 65 años padece de enfermedad cardiaca), y una mujer tiene más probabilidades que un hombre de morir a las pocas semanas de haber sufrido un infarto al miocardio. Aproximadamente el 35 por ciento de las mujeres que han tenido un ataque al corazón sufrirán otro ataque en los seis años siguientes.¹⁵

En Chile en el año 2008, las enfermedades cardiovasculares representaron el 27,5% del

total de defunciones, y dentro de ellas la enfermedad isquémica del corazón representó la primera causa de muerte con 7,667 casos, con una tasa de 45,7 por 100 mil determinando un 8,5% del total de la mortalidad.¹⁶ En otro país de la región como Colombia, las enfermedades cardiovasculares también constituyen la primera causa de muerte, mientras que en el año 2000 generaba una tasa de mortalidad de 55 casos por 100 mil habitantes en el 2008 se incrementaba a 64 casos (28,650 muertes).¹⁷

En el Perú, durante el año 2004, la enfermedad coronaria isquémica ocupaba el segundo lugar como causa de mortalidad (25,7 por 100,000 habitantes), mayor en hombres (29,7) que en mujeres (21,7)¹⁸ y en ese año fue la patología con mayor carga de enfermedad dentro de las enfermedades cardiovasculares.

En el Perú hay una transición demográfica y epidemiológica, producto del crecimiento económico de los últimos años y de la mejora en las condiciones generales de vida, durante el período 2000-2005 se ha mantenido una estabilidad económica que ha permitido un crecimiento de la inversión privada y extranjera, en especial en minería y construcción (de 14,9% del PBI en el 2002 a 15,7% en el 2005), las reservas internacionales se incrementaron de US\$ 8,180 millones a 13,831; el PBI en el 2002 de un 4,0% alcanzó un 6,5% en el 2005; con una inflación en bajos niveles (3,7% para el año 2000 y 1,5% en el 2005). Este crecimiento ha permitido ubicar al Perú en el puesto 50 entre los 180 países miembros del Fondo Monetario Internacional, colocándolo en el grupo de los países de “renta media”.¹⁸

La inversión y el desarrollo han arrastrado toda una serie de elementos de progreso, en donde se encuentran incluidos los “estilos de vida”,

que son determinantes y cobran mayor importancia por su influencia en el desarrollo y aparición de las enfermedades emergentes, especialmente las crónica-degenerativas.

Un análisis de la mortalidad según causas específicas en el país, muestra que en el año 1987 la primera causa de mortalidad eran las infecciones respiratorias agudas con una tasa de 209,3 muertes por 100 mil habitantes y en el año 2007 producto de diversos programas de salud, en donde la educación a la población es de suma trascendencia, se redujo a un 111,6 (Tabla 1).¹⁹ En cambio las enfermedades isquémicas del corazón (donde se encuentra incluido el infarto agudo de miocardio) que se ubicaba en el año 1987 en el cuarto lugar (con una tasa de 46,6 muertes por 100 mil habitantes), veinte años después se ubicaba en un expectante y alarmante segundo lugar (con una tasa de 44,8). Es importante resaltar que las enfermedades cardiovasculares en los registros nacionales no se encuentran agrupadas, por el contrario son desagregadas en diversos diagnósticos, así se ubica en el segundo lugar a la enfermedad coronaria isquémica, en el puesto cinco se encuentran las enfermedades cerebrovasculares (con una tasa de 31,4), luego se registra a la Insuficiencia Cardíaca Congestiva en el puesto 14 (siendo su tasa de 18,4) y a continuación se encuentran las enfermedades hipertensivas en el lugar 15 (con una tasa de 17,1); esta segmentación de la mortalidad no permite reconocer la trascendencia que tienen las afecciones cardiovasculares en la problemática de salud ya que si fuesen agrupadas todas ellas la tasa de mortalidad como consecuencia de las enfermedades del corazón alcanzaría la cifra de 111,7 por 100 mil habitantes, desplazando a las infecciones respiratorias (con un valor de 111,6) que es considerada la primera causa muerte en el Perú; por todo ello es necesario

replantear nuestro quehacer sanitario teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovascular son realmente la principal y mayor causa de mortalidad.¹⁹

El otro factor importante que determina el incremento de la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares es el incremento de la

esperanza de vida al nacer en el Perú, así para el año 1980 la expectativa de vida era de 61,6 años y en el 2005 aumentó a 71,6 años (67,3 en los hombres y 72,4 en las mujeres). En el censo de 1993 la población mayor de 64 años era sólo un 4,6% (1'026,119), en el censo del 2005 aumentó a un 6,2% (1'693,657). Se espera que para el 2050 la proporción de la po-

Tabla 1. Principales causas de mortalidad por causas específicas (tasa por 100 mil).¹⁹ Perú 1987 y 2007.

Causas de Mortalidad, año 1987		Tasa	Causas de Mortalidad, año 2007		Tasa
1	Infecciones respiratorias agudas	209.3	1	Infecciones respiratorias agudas	111.6
2	Enfermedades infecciosas intestinales	56.0	2	Enfermedades isquémicas del corazón	44.8
3	Enfermedades del sist. nervioso, excepto mening	53.2	3	Enfermedades del sistema urinario	32.8
4	Enfermedades isquémicas del corazón	46.6	4	Resto de enferm del sistema respirat	32.6
5	Tuberculosis	45.3	5	Enfermedades cerebrovasculares	31.4
6	Enfermedades del sistema urinario	35.7	6	Septicemia, excepto neonatal	27.6
7	Resto de enfermedades del sistema digestivo	35.6	7	Resto de enfermedades del sist. digest	23.6
8	Arteriosclerosis	34.6	8	Tumor maligno de los órganos digestivos	22.9
9	Deficiencias nutricionales y anemias nutrición	24.7	9	Cirrosis y enferm crónicas del hígado	21.3
10	Insuficiencia cardíaca	22.3	10	Tumor maligno de estómago	21.0
11	Tumor maligno de estómago	21.9	11	Eventos de intención no determinada	20.9
12	Septicemia, excepto neonatal	21.4	12	Diabetes mellitus	20.4
13	Cirrosis y ciertas otras enf. crónicas del hígado	21.0	13	Tumores malignos de otras localizaciones	20.4
14	Apendicitis, hernia de la cavidad abdominal	20.8	14	Insuficiencia cardíaca	18.4
15	Tumor maligno de los órganos digestivos	18.3	15	Enfermedades hipertensivas	17.1
16	Eventos de intención no determinada	17.0	16	Los demás accidentes	13.8
17	Enfermedades hipertensivas	14.8	18	Accidentes que obstruyen la respiración	12.4
18	Resto de enfermedades del sistema respiratorio	14.7	19	Enfermedades del sistema nervioso	12.3
19	Tumores malignos de otras localizaciones	14.3	20	Tuberculosis	11.0
20	Diabetes mellitus	12.4	22	Tumor maligno de la próstata	10.4
21	Enfermedades cerebrovasculares	12.2	29	Apendicitis, hernia de la cavidad abd	6.5
22	Trastornos respiratorios específicos perinatal	10.6	33	Tumor maligno del cuello del útero	5.7
30	Tumor maligno de la próstata	5.6	34	Deficiencias nutricionales y anemias nutric	5.5
33	Tumor maligno de cervix	5.0	35	Enfermedades infecciosas intestinales	5.4
48	Meningitis	2.0	37	Sepsis del recién nacido	5.3
49	Sepsis del recién nacido	2.0	60	Meningitis	0.6
TOTAL		993.0	TOTAL		713.8

Fuente: Sistema de Hechos Vitales/Base de datos de defunción 1987 y 2007. OGEI-MINSA.DISA/DIRESA. Elaboración: Equipo DIS-DGE

blación mayor de 60 años alcance la cifra de 21.8% (tres veces más de lo observado en el año 2000).¹⁸ Este envejecimiento poblacional si bien ha sido un anhelo de la humanidad, genera nuevos retos en servicios de salud y en la elaboración de políticas acordes. Hoy en día, los principales problemas de salud en mayores de 60 años son las enfermedades crónicas degenerativas, lo cual obliga a una mayor utilización de los servicios de salud, un mayor costo de la atención y una mayor capacidad resolutive de los establecimientos de salud.

Con ello, las principales causas de mortalidad y morbilidad en el país también han ido cambiando, ubicando a las ECNT como las principales causas de muerte así como generadoras de la mayor carga de enfermedad (58,5%). Entre las principales enfermedades crónicas causantes de la mortalidad e invalidez de la población adulta del país en los últimos años se encuentran a la enfermedad coronaria isquémica, a la hipertensión arterial y a las enfermedades cerebrovasculares.¹⁸

En el Perú no se cuenta hasta la fecha con cifras reales de la prevalencia de la enfermedad coronaria isquémica así como de la mortalidad que origina, producto del grave problema que se mantiene en el país en lo relacionado al sistema de información en salud y de la baja cobertura del registro de defunciones (55% en el año 2004, de las cuales 88% son certificadas por médicos),⁹ lo cual dificulta conocer nuestra realidad sanitaria en el campo cardiovascular. Por ello la Sociedad Peruana de Cardiología en el año 2006 planificó y realizó un primer registro a nivel nacional sobre infarto de miocardio agudo (RENIMA), en el cual participaron 41 instituciones (entre privadas y estatales) y reportaron sólo 995 casos, 719 fueron varones (72,3%) y 276 casos fueron mujeres (27,7%), y

el 47% del total de los pacientes tenían entre dos a tres factores de riesgo.²⁰ Cinco años después se realiza un segundo "Registro" nacional (RENIMA II) en el que se consignaron 1,609 casos de IMA de 34 centros asistenciales, con porcentajes muy similares al primer registro (72,8% en hombres y 27,2% en mujeres), consignando en el 49,3% de los participantes con dos a tres factores de riesgo cardiovascular y un 38,6% presentaban un solo factor de riesgo (Tabla 2),²¹ resaltando que en común ambos estudios muestran que la población peruana cuando desarrolla un evento agudo coronario es portadora de dos o más factores de riesgo. Es importante resaltar que el factor de riesgo más frecuente en ambos Registros fue la hipertensión arterial con un 60,7% y un 71% respectivamente, mostrando que no se está logrando controlar adecuadamente al paciente hipertenso y permitiendo su evolución tórpida; len segundo lugar se ubicaba el sobrepeso/obesidad (59,9% y 62,9%) y en una tercera posición la idslipidemia (41,1% y 49%).

El manejo de la enfermedad coronaria isquémica y de sus complicaciones han tenido un rápido avance tecnológico y farmacológico, logrando reducciones significativas en la mortalidad; sin embargo el costo que significa esta conducta terapéutica es muy alto, a lo cual

Tabla 2. Distribución del número de factores de riesgo y género, Según el RENIMA 2010.

Factores de riesgo	Género	
	Hombres (%)	Mujeres (%)
Ninguno	11.2	10.3
Uno	37.4	41.9
Dos	34.9	30.3
Tres	14.4	14.5
Cuatro	2.1	2.7
Cinco	0.1	0.2

hay que agregar las pérdidas en productividad asociadas con esta enfermedad (discapacidad, ausencias involuntarias y mayores incidentes) que alcanzan hasta un 400% más que el costo de tratamiento. La mayor evidencia científica demuestra que la reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria isquémica en los Estados Unidos en el período 1980-2000 es consecuencia del control de los factores de riesgo coronario en un 44%, mientras que un 47% es producto de mejoras en el tratamiento médico (Figura 3),²² lo cual fortalece una conducta preventiva en el manejo de esta enfermedad.

El conocimiento del proceso de la aterosclerosis cada vez es mejor comprendido: La enfermedad coronaria isquémica es fundamentalmente producto de la aterosclerosis. Se ha pasado de la macroscopía y de los diversos estudios anatomopatológicos de las arterias, al

conocimiento de la biología molecular de la placa ateromatosa, al proceso inflamatorio per se con el descubrimiento de diversos mediadores químicos. Pero, a pesar de ello, la mortalidad sigue siendo aún alta y los reportes muestran que, de no haber cambios se presentará un futuro incierto con altas tasas de mortalidad. Y es que las enfermedades cardiovasculares son multifactoriales, hay diversos elementos que intervienen en su génesis, desarrollo, progresión y complicación. La OMS en el año 2005 reportó que tener colesterol elevado causaba 4,4 millones de muertes prematuras (7,9% del total), el tabaco casi 5 millones de muertes, la hipertensión arterial 7,1 millones de muertes y el sobrepeso u obesidad 2.6 millones, lo que propiciaba que las enfermedades cardiovasculares causaran un 30% de la mortalidad total, originando 17'500,000 muertes por año, llegando en países desarrollados a generar casi la mitad de su mortalidad total.⁴

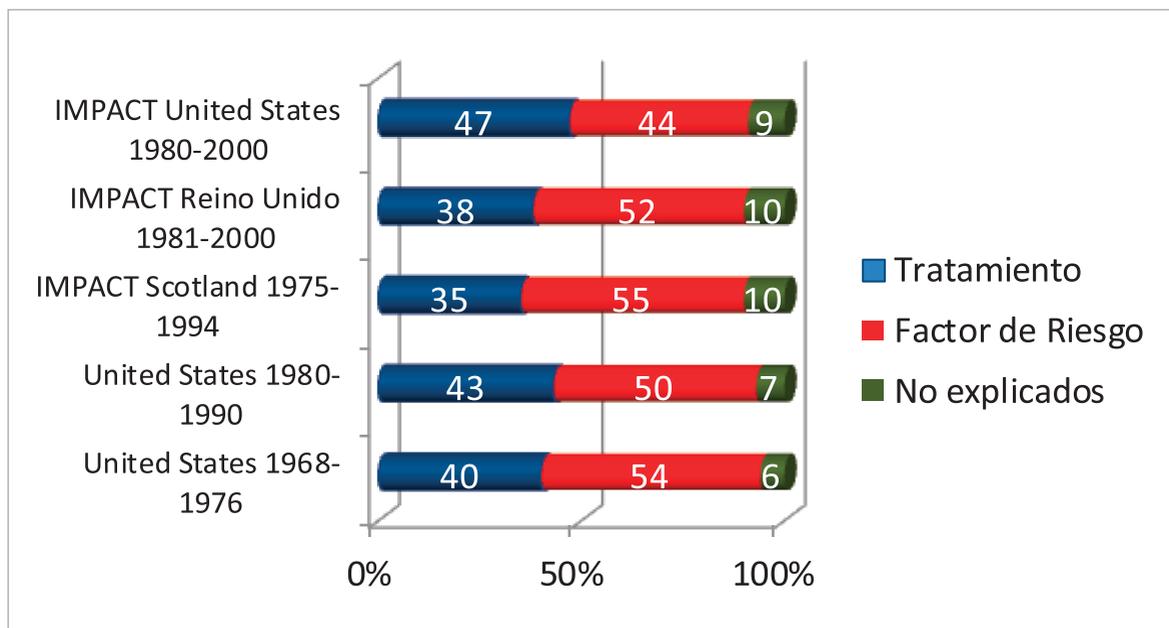


Figura 3. Porcentaje de Reducción de Muertes por Enfermedad Coronaria.

Un gran avance para la prevención de la aterosclerosis fue la identificación mensurable de los denominados “Factores de Riesgo Cardiovascular”. Sin embargo la población en general se caracteriza por no tener sólo un Factor de Riesgo, por el contrario tiene varios, los cuales interactúan unos con otros generando no una suma de efectos, sino mas bien una potenciación en el resultado final. Por ello se han establecido escalas para determinar el riesgo cardiovascular, las cuales pueden ser clasificadas en dos categorías, las cualitativas (en donde se estratifica en Muy Alto, Alto, Mediano o Bajo Riesgo, según el autor) y las cuantitativas (que proporciona una cifra numérica que expresa su riesgo, por ejemplo 20% ó 5%).²²⁻²⁴

De los sistemas de valoración del riesgo cardiovascular las tablas del estudio de Framingham son las más difundidas y utilizadas en el continente americano, y han permitido desarrollar modelos predictivos matemáticos, conocidos como funciones de estimación de riesgo de salud, que relacionan los Factores de Riesgo Cardiovascular medidos entre individuos libres de enfermedad con aquellos que tienen la probabilidad de desarrollarla.²⁵⁻²⁸

Bibliografía

1. Lopez A, Mathers C, Ezzati M, Jamison D, Murray C. *Global burden of disease and risk factors*. Oxford University Press and The World Bank. 2006.
2. Organización Mundial de la Salud. *Estadísticas Sanitarias Mundiales 2011*. Ginebra; 2011
3. Ministerio de Salud. *Encuesta Nacional de indicadores nutricionales, bioquímicos, socioeconómicos y culturales relacionados con las enfermedades crónicas degenerativas*. Centro Nacional de alimentación y nutrición. 2006.
4. World Health Organization (WHO). *Preventing chronic diseases: a vital investment*. World Health Organization. Geneva; 2005.
5. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva; 2011.
6. Abegunde D.O., Mathers C.D., Adam T., Ortegón M, Strong K. *The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries*. *Lancet*. 2007;370:1929-1938.
7. Organización Panamericana de la Salud. *28a Conferencia Sanitaria Panamericana. Estrategia para la prevención y control de las Enfermedades No Transmisibles 2012-2025*. Washington DC. Setiembre 2012.
8. Escobar MC, Petrásovits A, Peruga A, Silva N, Vives M, Robles S. *Mitos sobre la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en América Latina*. *Salud Publica Mex*. 2000;42(1):56-64.
9. Dirección General de Epidemiología (DGE - MINSA) (2006). *Estudio de carga de enfermedad en el Perú - 2004*. Ministerio de Salud (MINSA). *Serie Análisis de Situación de salud y tendencias*. Lima; 2006.
10. Ministerio de Salud. *Plan Multisectorial para la intervención frente a los daños no transmisibles 2011-2020*. Lima; 2010.
11. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. *Preventing chronic diseases: how many lives can we save?* *Lancet*. 2005;366:1578-1582.
12. Organización Mundial de la Salud. *Nota informativa*. Centro de Prensa. Ginebra. Setiembre 2011.
13. Heron M, Hoyert D, Murphy S, Xu J, Kochanek K, Tejada-Vera B. *Deaths: final data for 2006*. *National Vital Statistics Report*. 2009.
14. Willerson J, Cohn J, Wellens H, Holmes D. *Cardiovascular Medicine*. 3 ed. Springer-Verlag; 2007.
15. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson B, Flegal K, et al. *Heart Disease and stroke statistics 2009 Update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. *Circulation*. 2009;119:e1-e161.
16. Ministerio de Salud de Chile. *Reporte de vigilancia de enfermedades no transmisibles. Situación epidemiológica de las enfermedades en Chile*. Santiago de Chile; 2011.
17. Martínez R, Escobar F. *Las enfermedades crónicas no transmisibles en Colombia*. *Boletín del Observatorio en Salud*. 2010;3:1-9.

18. Organización. Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud Capítulo Perú. *Salud en las Américas 2007*;2:630-650.
19. Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología (DGE - MINSA) (2010). *Análisis de la situación de salud del Perú*. Lima; 2010.
20. Reyes M, Heredia J, Campodónico S, Drago J, Alvarado O. Registro nacional de infarto miocárdico agudo (RENIMA). *Rev Per Cardiol*. 2008;34(2):84-98.
21. Reyes M, Ruiz E. Registro nacional de infarto de miocardio agudo II (RENIMA II). *Rev Per Cardiol*. 2013;39(1):60-71.
22. Amariles P, Machuca M, Jiménez-Faus A, Silva-Castro MM, Sabater D, Baena MI, et al. Riesgo Cardiovascular: componentes, valoración e intervenciones preventivas. *Ars Pharmaceutica*. 2004;45(3):187-210.
23. Espinosa-Larrañaga F. Factores de riesgo cardiovascular, epidemiología clínica y enfermedad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;45(3):233-236.
24. Maiques Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar? *Aten Primaria*. 2003;32:586-589.
25. Icaza G, Núñez L, Marrugat J, Mujica V, Escobar M, Jiménez AL, et al. Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. *Rev Med Chile*. 2009;137:1273-1282.
26. Sandoya E, Schwedt E, Moreira V, Schettini C, Bianchi M, Senra H. Predicción de eventos coronarios a nueve años mediante el score de Framingham en Uruguay. *Rev Urug Cardiol*. 2009;24:13-21.
27. Jiménez-Corona A, López-Ridaura R, Williams K, González-Villalpando E, Simón J, González-Villalpando C. Applicability of Framingham risk equations for studying a low-income Mexican population. *Salud Publ de Mex*. 2009;51:298-305.
28. Castillo I, Armas N, Dueñas A, et al. Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS, el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. *Rev Cub Invest Biomed* 2010;29:479-488.

Factores de Riesgo Cardiovascular

Dr. Gustavo Rivara Ruiz
Dr. Enrique Ruiz Mori
Dr. Frank Lizaraso Soto

A. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión es una de las condiciones crónicas más conocidas que incrementan el riesgo de la enfermedad coronaria; por lo tanto, la hipertensión arterial representa una enfermedad per se y a la vez es un factor de riesgo. Está demostrado que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica son predictoras de riesgo coronario. En algunas poblaciones, las personas que tienen presiones arteriales por encima del 20% de las consideradas normales, tienen un riesgo cuatro veces mayor para desarrollar enfermedad coronaria que los sujetos que no presentan tal condición.

La hipertensión arterial es una enfermedad sistémica que consiste en la elevación crónica de la presión arterial por encima de los valores considerados como normales. El valor normal de la presión arterial debe ser menor o igual a 120/80 mmHg. Tradicionalmente se considera hipertensión arterial cuando las cifras de presión arterial sistólicas son iguales o mayores de 140 mmHg y/o 90 mmHg de presión arterial diastólica.

La presión arterial sistólica mayor de 160 mmHg aumenta en 2,5 la mortalidad cardiovascular, triplica el riesgo de cardiopatía isquémica, quintuplica el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva y septuplica el riesgo de un accidente cerebrovascular. La expectativa de vida de un sujeto hipertenso es menor comparado con uno que no lo es; el 50% de los pacientes que sufren un infarto agudo del miocardio y el 70% de los pacientes que hacen un accidente cerebrovascular son hipertensos.¹

En Estados Unidos la hipertensión arterial está asociada a 7,1 millones de muertes prematuras, además es una enfermedad frecuente, la prevalencia oscila entre un 20 a 25% de la población adulta (23% de los adultos de raza blanca la padecen y 32% de los de raza negra), pero no todos los hipertensos son diagnosticados y menos aún reciben una atención de salud adecuada (cerca del 80% están medicados pero no controlados).¹

En el Perú según el estudio Tornasol II la prevalencia de la hipertensión es del orden del 27.3% (3.6% más que el obtenido 6 años antes

en el estudio Tornasol I), lo que significa que aproximadamente hay en el país alrededor de 5 millones de hipertensos. Los varones tienen mayor índice de hipertensión (30.3%) que las mujeres (24.4%); y el estadio de hipertensión que predomina es el tipo I (20.7%) mientras que el estadio II alcanza el 6.6%; geográficamente la costa tiene el mayor número de hipertensos (31.6%), luego la selva (26.6%) y finalmente la sierra (23.3%). Gracias a las diversas campañas educativas de salud el 48.2% de los hipertensos han sido diagnosticados, siendo la selva la región de mayor conocimiento (59.5%), lo cual permite evaluar el trabajo sanitario realizado en esa área geográfica para redoblar el esfuerzo en otras áreas del país. De los pacientes hipertensos el 81.5% reciben algún tipo de tratamiento, y en lo referente a la cifra de pacientes bien controlados, el 20.6% de los pacientes alcanza las metas de las guías internacionales.^{2,3}

La clasificación de la hipertensión arterial, hasta el sexto reporte del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - JNC 6, de los EE.UU. era bastante semejante a la propuesta de la Sociedad Europea de Hipertensión (Tabla 1).⁴ Sin embargo, el séptimo reporte

(JNC 7) creó nuevas categorías como el de pre-hipertensión y redujo a dos estadios al sujeto hipotenso.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo significativo por propiciar:

- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad arterial coronaria
- Insuficiencia cardiaca
- Insuficiencia renal
- Enfermedad arterial periférica
- Fibrilación auricular

Por ello, el control de la presión arterial ofrece una serie de beneficios. En menores de 60 años, se reduce el riesgo de accidente cerebro-vascular en un 42% y de eventos coronarios alrededor de un 20%. Mientras que en mayores de 60 años, se reduce la mortalidad total en 20%, la mortalidad cardiovascular en un 33%, el accidente cerebro-vascular en un 40% y la enfermedad coronaria alrededor de un 15%.

En una comunicación especial de los miembros del Panel del JNC 8,⁵ después de una exhaustiva revisión de la evidencia científica, se presentan los nuevos lineamientos en el tratamiento de la hipertensión arterial (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de la Presión Arterial (Según The European Society of Hypertension 2013).⁴

Categoría*	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 84
Normal-elevada	130 - 139	85-89
Hipertensión:		
- Grado 1	140 - 159	90 - 99
- Grado 2	160 - 179	100-109
- Grado 3	≥ 180	≥ 110

*Se clasifica según el valor más alto de la PAS o PAD

Tabla 2. Recomendaciones para el Manejo de la Hipertensión Arterial.⁵**Recomendación 1**

En la población general ≥ 60 años, iniciar el tratamiento farmacológico para disminuir la PAS ≥ 150 mmHg o la PAD ≥ 90 mmHg, y la meta es: PAS < 150 mm Hg y PAD < 90 mm Hg. (Recomendación fuerte - Grado A)

Recomendación Corolaria

En la población general ≥ 60 años, si el tratamiento farmacológico para hipertensos disminuye la PAS (por ejemplo < 140 mmHg) y el tratamiento es bien tolerado y sin efectos adversos en la salud o calidad de vida, el tratamiento no necesita ser ajustado. (Opinión de Expertos - Grado E)

Recomendación 2

En la población en general < 60 años, iniciar el tratamiento farmacológico para bajar la Presión Diastólica ≥ 90 mmHg y el objetivo es una PAD < 90 mmHg. (para las edades 30-59 años, Recomendación fuerte - Grado A; para edades de 18 a 29 años, Opinión de Expertos - Grado E)

Recomendación 3

En la población en general < 60 años, iniciar el tratamiento farmacológico para bajar la PAS ≥ 140 mmHg y el objetivo es una PAS < 140 mmHg. (Opinión de Expertos - Grado E)

Recomendación 4

En la población de edades ≥ 18 años con enfermedad renal crónica (ERC), iniciar tratamiento farmacológico si la PAS ≥ 140 mmHg o la PAD > 90 mmHg y el objetivo debe ser PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg. (Opinión de Expertos - Grado E)

Recomendación 5

En la población de edades ≥ 18 años con diabetes, iniciar tratamiento farmacológico si la PAS ≥ 140 mmHg o la PAD ≥ 90 mmHg y el objetivo debe ser PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg. (Opinión de Expertos - Grado E)

Así mismo, en relación al tratamiento, hay que tener en cuenta que sólo un 30 a 40% de los pacientes hipertensos alcanzan el control de la presión arterial con monoterapia, lo cual obliga a terapias combinadas para evitar que la hipertensión arterial genere tardíamente el daño de órgano blanco o altere la expectativa de vida de los pacientes.

La hipertensión arterial esencial es considerada de origen multifactorial, en la que se encuentran involucradas la herencia, los factores ambientales (sedentarismo, obesidad, estrés), cambios hemodinámicos y humorales, entre otros, por ello la estratificación del riesgo es necesario para un tratamiento adecuado.

El origen de la hipertensión arterial esencial, que es el 90% de los casos de hipertensión, es multifactorial; diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad, el sedentarismo, el estrés, la ingesta excesiva de sodio y el consumo de alcohol se relacionan directamente con ella. Otros factores asociados son la historia familiar, la raza, la Diabetes Mellitus. En hipertensión secundaria es posible demostrar una causa directamente desencadenante, por ejemplo enfermedad renal parenquimatosa, enfermedad renovascular, aldosteronismo primario o feocromocitoma, la cual debe ser sospechada en los pacientes que presentan cifras refractarias a la terapia con drogas o en aquellos con hipertensión acelerada o maligna.

Una de las complicaciones de la hipertensión arterial, que inicialmente es vascular, es la afección de órganos blancos o diana que son el corazón, el cerebro, el riñón, entre otros. Cuando el corazón se ve afectado por la hipertensión arterial se propicia la cardiopatía hipertensiva que incluye a la hipertrofia ventricular izquierda, angina o infarto al miocardio e insuficiencia cardíaca. Cuando el paciente hipertenso tiene hipertrofia ventricular, aumenta al triple el riesgo de IMA y al séxtuple el riesgo de muerte súbita; la mortalidad en estos pacientes en cinco años es del 30% en hombres y de 20% en mujeres.

Un incremento de la prevalencia de hipertensión ha ocurrido en conjunción con un dramático incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los Estados Unidos. Las interrelaciones entre la hipertensión arterial y el síndrome metabólico obedecen a nexos fisiopatológicos comunes y tienen importantes implicancias terapéuticas y pronósticas. La obesidad, la resistencia insulínica y las alteraciones de la función renal se encuentran en el centro del sustrato fisiopatológico y deben ser el objetivo al cual dirigir todas las estrategias preventivas y terapéuticas.

Los trastornos metabólicos asociados desempeñan un papel importante en la aparición y el pronóstico a largo plazo de la hipertensión arterial pero, además, pueden modificar la estrategia terapéutica. La frecuente asociación entre hipertensión arterial y diabetes mellitus ha sido ampliamente descrito, pero la interrelación con la obesidad u otras situaciones de riesgo como las alteraciones del metabolismo de la glucosa, permite proponer que la base de esta asociación epidemiológica podría responder a vínculos fisiopatológicos comunes. La resistencia insulínica, la inflamación o la dis-

función endotelial son algunos de los posibles mecanismos.

La mayoría de los estudios coincide en que los sujetos que presentan hipertensión arterial tienen con más frecuencia alteraciones del metabolismo hidrocarbonado o dislipidemia. En estudios clásicos, se puso de manifiesto que los pacientes hipertenso mostraban con más frecuencia curvas de sobrecarga de glucosa anormales e hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia puede alterar la actividad de las diversas bombas de sodio, que están presentes en todas las membranas celulares, incluyendo la de las células musculares lisas arteriolas, llevando a un incremento del sodio intracelular, que sensibiliza a estas células musculares a los efectos vasopresores de la norepinefrina o de la angiotensina II.

B. DISLIPIDEMIA

Gracias a los múltiples esfuerzos de educar a la población sobre los riesgos que significa mantener cifras de colesterol elevado y el desarrollo primero de ateromas y luego de un infarto cardíaco, permite en la actualidad observar que cada día las personas se preocupan más por la hipercolesterolemia. Sin embargo el término más adecuado es "Dislipidemia", la cual engloba a todos los trastornos del metabolismo lipídico, tanto en cantidad (LDL elevado o HDL bajo) como en calidad de la grasa (LDL pequeño y denso).

La dislipidemia es uno de los más importantes factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Se estima que en EE.UU. aproximadamente 105 millones de personas tienen niveles elevados de colesterol (> 200mg/dL o 5,2mmol/L) y 37 millones con colesterol

> 240 mg/dL (6,2mmol/L). En el estudio EUROASPIRE II, 58% de los pacientes con enfermedad coronaria tenían colesterol elevado (> 5mmol/L, > 190mg/dL).

En el Perú según el estudio Tornasol³ la hipercolesterolemia es del orden del 13.8% (16,0% en mujeres y 11.0% en varones), si se coteja por regiones la costa es la más prevalente (17,6%) y la sierra con la selva son semejantes (11,0%). Según la Dirección General de Epidemiología la prevalencia de hipercolesterolemia varió entre 28,5% y 41,0% y la hipetrigliceridemia varió entre 31,1% y 38,4%.⁶ Según el estudio de Soto y col. en Lambayeque la hipercolesterolemia fue de 47,3% y la hipertrigliceridemia un 43.4%.⁷ En la Encuesta Nacional de Indicadores la prevalencia de hipercolesterolemia es de 19,6%, de LDL-C elevado un 13% y de triglicéridos altos 15%.⁸

Desde su conocimiento como enfermedad, la investigación de la aterosclerosis ha necesitado cerca de cien años para entender su causa y buscar una terapia efectiva, la cual aún no se ha completado de conocerse. Los primeros informes que relacionaron el colesterol con la aterosclerosis fueron escritos en 1910, cuando el químico alemán Adolf Windaus (Premio Nobel de Química 1928) descubrió que las placas ateroscleróticas de la aorta tenían 25 veces más

colesterol que las aortas normales. Tres años más tarde, el patólogo ruso Nikolai Anitschov alimentó conejos con puro colesterol, generando hipercolesterolemia y una severa aterosclerosis en la Aorta. En 1929, Macheboeuf realiza estudios de las grasas en el plasma y define a las lipoproteínas como los transportadores de la grasa a través de la sangre. La primera conexión genética entre colesterol y ataques cardíacos fue hecha en 1938 por el noruego Carl Müller, quien describió varias familias con elevados niveles de colesterol y ataques cardíacos prematuros. John Gofman, en el Laboratorio Donner (1948), describió la composición de las lipoproteínas y en 1955, en la Universidad de California, separó las lipoproteínas por su densidad y fue el primero en plantear que los ataques cardíacos no sólo se correlacionaban con niveles altos de colesterol sino también con el colesterol contenido en las partículas de LDL-C y observó que los ataques cardíacos eran menores cuando el HDL-C se encontraba elevado. Joseph Goldstein y Michael Brown ganaron el premio Nobel de medicina en 1985 por describir la relación entre LDL-C y la aterosclerosis. En 1974, ellos ya habían encontrado que el nivel de LDL-C depende de su respectivo receptor, así como también demostraron que la hipercolesterolemia familiar es consecuencia de un fallo genético en el funcionamiento del receptor LDL-C. Estas investigaciones fueron publicadas

Tabla 3. Clasificación de los niveles de LDL-C según ATP III.⁹

LDL-C (mg/dL)	Categoría
< 70	Óptimo en pacientes de alto riesgo
< 100	Óptimo
100-129	Limítrofe bajo
130-159	Limítrofe alto
160-189	Alto
≥ 190	Muy Alto

Tabla 4. Metas Terapéuticas según ATP III.⁹

CATEGORÍA DE RIESGO	% RIESGO CV 10 años Framingham	LDL-C OBJETIVO
MUY ALTO E. Coronaria más Diabetes Mellitus	> 20%	< 70 mg/dL
ALTO E. Coronaria o Equivalente Coronario	> 20%	< 100 mg/dL Opcional < 70 mg/dL
MODERADO ALTO 2 ó más FR	10-20%	< 130 mg/dL
MODERADO 2 ó más FR	< 10%	< 130 mg/dL
BAJO 0-1 FR	Muy bajo	< 160 mg/dL

en la revista Cell en 1976 y años más tarde, en 1984, publicaron en la misma revista la descripción del gen del receptor del LDL-C humano.

La conexión epidemiológica entre colesterol y aterosclerosis coronaria fue firmemente establecida por Ancel Keys, de la Universidad de Minnesota, con el estudio de los 7 Países, donde luego de un seguimiento de diez años en una población de 15,000 hombres, la incidencia de ataques cardíacos era linealmente proporcional al nivel de colesterol.

Un colesterol total de 250mg/dL aumenta el riesgo cardiovascular al doble pero si la cifra es de 300 mg/dL, el riesgo se cuadruplica. En un meta-análisis de 38 estudios se observó que por cada 10% de reducción en el colesterol total, la mortalidad cardiovascular se reduce en un 15% y en un 11% en la mortalidad total.

La evidencia científica disponible acerca del papel que juega la hipercolesterolemia en el

proceso de la aterosclerosis y la enfermedad coronaria isquémica provienen sobre todo de estudios epidemiológicos. Hasta el año 1987 se consideraba la cifra de colesterol de 300 mg/dL como el valor límite para definir hipercolesterolemia, y es a partir de dicho año en que el National Cholesterol Education Program (NCEP) recomendó manejar un valor menor de 200 mg/dL como colesterol total ideal. El ATP III del NCEP publicado en el 2001 y revisado en el 2004,⁹ centró su objetivo en reducir el LDL-C a cifras o metas dependiendo de la categoría de riesgo, para lo cual se podía requerir múltiples alternativas de hipolipemiantes, estas directrices han sido utilizadas ampliamente por lo médicos y se han familiarizado con ellas (Tablas 3 y 4); sin embargo en las nuevas guías del AHA/ACC del 2013, plantean que lo recomendable es lograr que los pacientes tengan un nivel adecuado de tratamiento con estatinas (identificando claramente a este grupo terapéutico como la terapia hipolipemiente de primera línea) en

vez de alcanzar cifras objetivo, teniendo en cuenta no sólo el riesgo de eventos cardiacos, sino también los episodios cerebrovasculares; y que la determinación de los niveles de lípidos durante el tratamiento farmacológico tendría como objetivo evaluar la adherencia del paciente a las indicaciones médicas y no de comprobar si se estarían alcanzando una cifra como meta.¹⁰

El HDL-C es una lipoproteína que juega un rol fundamental en el proceso de aterosclerosis, aproximadamente un cuarto del colesterol total en sangre corresponde a esta lipoproteína. El HDL-C reduce del riesgo cardiovascular y lo hace a través de diversos mecanismos propuestos; el primero de ellos (y quizás el más estudiado) es el denominado transporte reverso del colesterol (a través del cual conduce el colesterol depositado en la pared arterial o en otros tejidos periféricos hacia el hígado). Pero también el HDL-C ejerce un efecto de protección endotelial, tiene propiedades antioxidantes, disminuye la presencia de células inflamatorias en las placas y cuenta con propiedades profibrinolíticas. Por ello, la eviden-

cia demuestra que el HDL-C protege contra el desarrollo de la enfermedad coronaria, ya que niveles bajos de esta lipoproteína elevan el riesgo en forma considerable (Figura 1). Un incremento en el nivel de HDL-C del orden del 1% reduce el riesgo cardiovascular en un 3%.¹¹

La relación entre niveles de triglicéridos y riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido con-

Tabla 5. Recomendaciones del uso de estatinas, ACC/AHA 2013¹⁰

RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO DEL COLESTEROL CON ESTATINAS, PARA REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS

1. Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida: deben recibir tratamiento con estatinas en alta intensidad si su edad es < 75 años o de intensidad moderada si tienen >75 años.
2. Pacientes con un LDL-C \geq 190 mg/dL deben recibir un tratamiento con estatinas en alta intensidad.
3. Pacientes diabéticos con edad entre 40-75 años con un LDL-C entre 70-189 mg/dL y sin enfermedad cardiovascular establecida deben recibir un tratamiento con estatinas en intensidad moderada (y, posiblemente en alta intensidad si el riesgo cardiovascular a 10 años es \geq 7,5%).
4. Pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, ni diabéticos con niveles de LDL-C entre 70-189 mg/dL y un riesgo cardiovascular estimado a 10 años \geq 7,5% deben recibir un tratamiento con estatinas en intensidad moderada o intensiva.

Tratamiento en intensidad moderada: Atorvastatina 10 a 20 mg; Rosuvastatina 5 a 10 mg; Simvastatina 20 a 40 mg; o Pitavastatina 2 a 4 mg.

Alta intensidad: Atorvastatina 40 a 80 mg o Rosuvastatina 20 a 40 mg.

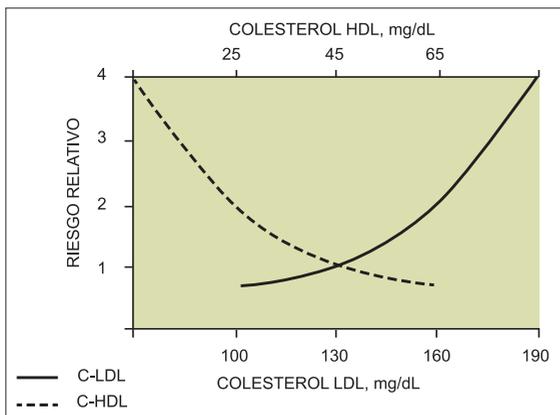


Figura 1. Relación de HDL-C y LDL-C y Riesgo Coronario.

troversial. La hipertrigliceridemia se considera en general como un factor de riesgo débil o no significativo; inicialmente, en los estudios prospectivos más importantes, los triglicéridos mostraron un valor predictivo significativo. Estas investigaciones no tomaron en cuenta el nivel de HDL-C, como sí lo hicieron el Estudio del Corazón de Framingham (que mostró que los triglicéridos estaban asociados a un incremento del riesgo coronario en mujeres entre 50 a 69 años) y el Copenhagen Male Study (para el caso de los hombres entre 53 y 74 años). Pero es el Lipid Research Clinic Follow-up Study que mostró que los triglicéridos no eran un factor de riesgo independiente, excepto en sujetos con HDL-C bajo y LDL-C alto así como en sujetos jóvenes.

C. TABACO

Según la OMS (2008) se calcula que cada año el tabaco genera alrededor de 5,4 millones de muertes en el mundo, lo que significa que cada día mueren casi 15 mil personas y dadas las tendencias actuales, para el 2030 existirían alrededor de 8,3 millones de muertes y el 70% de las víctimas serán de países en vías de desarrollo.¹² A nivel mundial hay alrededor de 1200 millones de personas que fuman, en los Estados Unidos para el año 2004 se estimaba que los fumadores alcanzarían la impresionante cifra de 57 millones y se registrarían 430 000 muertes por consumo de tabaco. En el estudio INTERHEART sobre factores de riesgo para infarto cardiaco en Latinoamérica, el tabaco ocupaba el segundo lugar con un 48,1%.¹³

La prevalencia de fumadores en el Perú ha disminuido de 26.1% (Tornasol I) a 23.2%, según el estudio Tornasol II, probablemente como producto de las campañas anti-tabaco imple-

mentadas en los últimos años.² El 35.3% de los varones fuman, mientras que el porcentaje en las mujeres es de un 11,5% a nivel nacional. El tabaquismo en los últimos 6 años se redujo en todas las regiones naturales del país, en la costa de 26.5% a 22.9%, en la sierra de 25.0% a 22.3% y en la selva de 28% a 22.8%. En el estudio FRENT de Lima, se encontró que el 16,2% fumaban al momento de la entrevista y 8.8% eran exfumadores.⁶

El hábito de fumar es uno de los mayores problemas de salud que aún no ha podido ser controlado, a pesar de las múltiples y diversas campañas de educación para erradicar esta adicción que cada año cobra miles de vidas. La OMS considera que el tabaquismo es la principal causa “prevenible” de enfermedad, invalidez y muerte prematura; sin embargo, las empresas tabacaleras fabrican 5,6 mil millones de cigarrillos por año, es decir 900 cigarrillos al año por cada hombre, mujer o niño.

Desde 1940, cuando English y Willies, doctores de la Clínica Mayo, reportaron la asociación entre fumar cigarrillos y la enfermedad coronaria, diversos estudios han confirmado que el fumar aumenta el riesgo de infarto agudo del miocardio, muerte súbita de causa cardiaca, accidente cerebrovascular y de enfermedades vasculares periféricas, además de los compromisos pulmonares que conlleva. La sociedad contemporánea reduce entre 5 a 8 años la vida promedio del fumador; se estima que cada cigarrillo que consuma acorta su vida en unos cinco minutos.

El tabaco está constituido químicamente por nicotina, que es una sustancia psicoactiva, y alquitrán, esta última compuesta por varios agentes químicos. El cigarrillo actual pesa aproximadamente 20 gramos y contiene más

de cinco mil sustancias orgánicas e inorgánicas, muchas de ellas tóxicas y cancerígenas. El contenido de nicotina es de 0,5 a 2 mg, mientras que de alquitrán varía entre 0,5 y 35 mg. La dosis letal de nicotina es alrededor de 60 mg para un adulto de 70 kg.¹⁴

Cuando se aspira el humo (es decir, cuando se “golpea”) se absorbe el 90% de la nicotina, mientras que si el humo permanece en la boca (“no se golpea”) se absorbe entre 25 a 30%, y el humo aspirado e inspirado contiene sustancias inflamatorias, oxidantes y carcinogénicas (el humo del tabaco contiene más de 4000 sustancias activas). Se calcula que entre siete a ocho segundos después de que el humo ingresa a los pulmones, la nicotina contenida en el cigarrillo alcanza el torrente sanguíneo y en cinco minutos pasa la barrera hematoencefálica y llega al cerebro (sistema mesolímbico: área ventral tegmentaria y núcleo accumbens). Los efectos de la nicotina duran entre cinco a diez minutos. Al inicio, se produce una descarga de adrenalina, dopamina y otros neurotransmisores, la cual acelera la frecuencia cardíaca y eleva la presión arterial. Posteriormente, los ganglios autónomos del sistema nervioso periférico, se deprimen, lo que genera como resultado una disminución del tono muscular y producen una “sensación de relajación”. A nivel cerebral, el agonista natural de los receptores anticolinérgicos (RnACh) es la acetilcolina. Sin embargo, en el fumador este espacio es ocupado por la nicotina, la cual incrementa la liberación de dopamina, sustancia que normalmente se produce en el cerebro y que genera una sensación de bienestar y placer al fumar. Es por ello que el fumador que descubre esta sensación, se encuentra deseoso de repetir y perpetuar este momento, lo que propicia en muchos casos la adicción.

El estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) es uno de los tantos que confirmó la relación entre cigarrillo y muertes cardiovasculares. Lo importante de este estudio es el número de participantes 316,099 personas; el riesgo relativo en fumadores de 1 a 25 cigarrillos por día fue de 2,1 el cual se incrementaba a 2,9 en consumidores de más de 25 cigarrillos. Asimismo, este estudio ya mostraba que dejar de fumar reducía la mortalidad cardiovascular.

Los mecanismos por los cuales el cigarrillo afecta al aparato cardiovascular han sido estudiados tanto en modelos de animales como de humanos. Los mecanismos, tanto por su efecto agudo como el crónico, ejercen daño cardiovascular. El tabaco juega un rol importante en el proceso aterosclerótico, como se demostró en el Pathobiological Determinants of Atherosclerotic in Youth (PDAY) donde realizaron autopsias en 1,443 hombres y mujeres entre 15 a 34 años que murieron por causas externas como accidentes automovilísticos; el tabaco fue asociado con un exceso de depósitos de grasa en la aorta abdominal. La lesión del endotelio por el tabaco también se ha demostrado en forma experimental.

La reducción rápida del riesgo después de dejar de fumar, hace sospechar que uno de los mecanismos principales es la precipitación de eventos agudos; fumar cigarrillos aumenta la adhesión y agregación plaquetaria, y cuando además se usan anticonceptivos hormonales, también se incrementa el riesgo para eventos trombóticos. Otros mecanismos están dados por el monóxido de carbono que disminuye el umbral para la fibrilación ventricular, con lo que los cigarrillos aumentan el riesgo de muerte súbita. El hecho de que fumar cigarrillos siga siendo un factor de riesgo para muerte cardíaca después de un infarto no fatal y

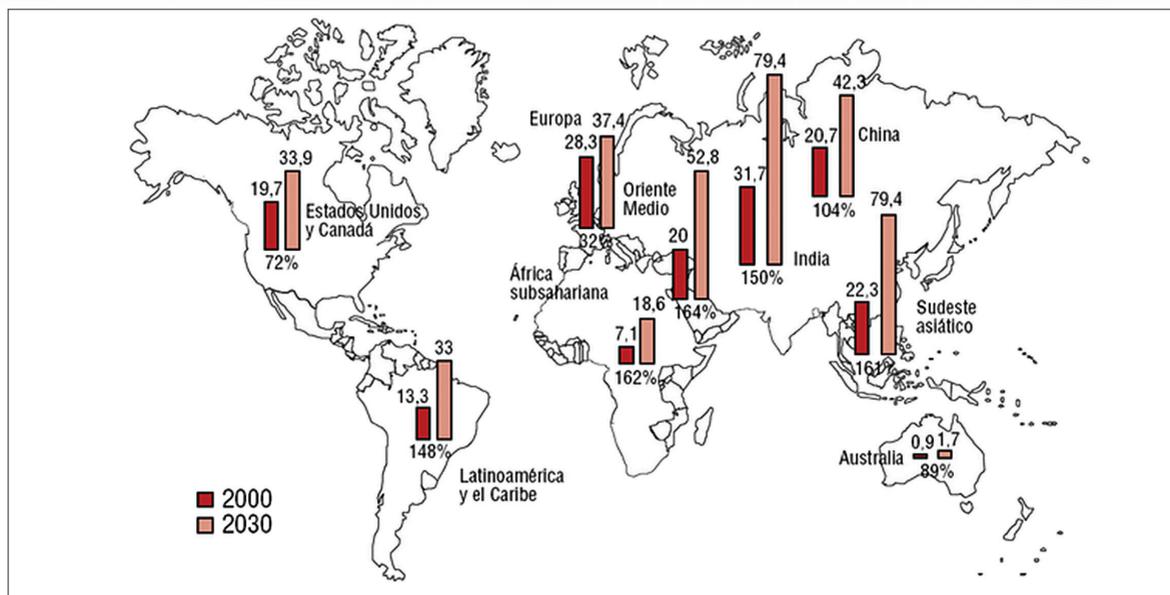


Figura 2. Casos de diabetes (en millones de personas) en 2000 y predicciones para el 2030.

que el riesgo disminuya rápidamente después de dejar de fumar son hechos que indican la importancia del tabaco como precipitador de eventos agudos.

Pero el tabaco no sólo hace daño al que fuma; el término “fumador pasivo” describe a aquellas personas que al estar en contacto con fumadores, sufren el efecto nocivo del tabaco. Normalmente, el 15% del humo que desprende el cigarrillo es inhalado por el fumador, mientras que el 85% queda disperso en el aire; este humo contiene hasta tres veces más nicotina y alquitrán, y cinco veces más monóxido de carbono. Se ha comprobado que las personas que no fuman y se exponen al humo durante una hora inhalan una cantidad equivalente a tres cigarrillos. En diversos estudios epidemiológicos y experimentales se ha demostrado que el fumador pasivo incrementa su riesgo de muerte por enfermedad coronaria o de cáncer de pulmón en aproximadamente un 30%. Des-

pues de los ajustes por la edad y otros factores de riesgo, la incidencia de cardiopatía isquémica entre las mujeres con maridos fumadores fue 14,9 veces la de mujeres con maridos no fumadores.¹⁵

D. DIABETES

La diabetes es actualmente uno de los factores de riesgo con mayor crecimiento en el número de pacientes y en el conocimiento de su alto riesgo cardiovascular.

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes, se define diabetes cuando el nivel de glucosa en ayunas es > 126mg/dL (7 mmol/L) o glicemia de al menos 200mg/dL 2 horas después de la ingesta de una carga oral de 75 g de glucosa, y el término intolerancia a la glucosa se define cuando el nivel se encuentra en el rango entre 110 a 125mg/dL (6,0 a 6,9mmol/L).¹⁶

La diabetes es la cuarta causa de muerte en los países desarrollados. Existen más de 194 millones de diabéticos en el mundo y en los países desarrollados hay evidencia que sugiere ser una epidemia (Figura 2); así en Estados Unidos afecta a 10,2 millones de habitantes y se estima que 5,4 millones de americanos ancianos sufren de diabetes pero no han sido diagnosticados.¹⁷ La incidencia de diabetes se está incrementando como resultado del dramático incremento de la obesidad y del sedentarismo. La OMS estima que para el 2030 existirán 366 millones de diabéticos.

La prevalencia poblacional de diabetes en Latinoamérica es de 5 a 9%. Según el estudio TornaSol II la prevalencia de diabetes en el Perú es de 4,4% (4,3% en varones y 4,5% en mujeres) por referencia de los encuestados, probablemente la verdadera prevalencia sería el doble (8,8%)² teniendo en cuenta que casi la mitad de los diabéticos no son diagnosticados. Según la Encuesta Nacional de Indicadores el 3.4% de la población encuestada presentaba diabetes.⁸

El diabético tiene el riesgo de presentar un infarto al miocardio agudo 2 a 3 veces mayor que un no diabético y en el diabético el riesgo de muerte después de un IMA es 2 a 3 veces mayor. Los diabéticos tienen un mal pronóstico después de una angioplastia o una cirugía coronaria de by-pass.¹⁸ En el momento del diagnóstico de diabetes, más del 50% de los pacientes ya han tenido un evento agudo coronario. En el meta-análisis de Coutinho basado en 95,783 sujetos (94% varones) con un seguimiento de 12,4 años, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares era 1,63 más frecuentes en pacientes con glucosa en 1,10 g/L (6,1 mmol/L) versus aquellos con glicemia de 0,75 g/L (4,2mmol/L).¹⁹

Los pacientes diabéticos sin historia de infarto al miocardio tuvieron un mayor riesgo de infarto que los pacientes no diabéticos con historia previa de infarto al miocardio, esto fue demostrado por Haffner en el East West Study, quien comparó el pronóstico de 1,373 sujetos no diabéticos con 1,059 pacientes diabéticos,

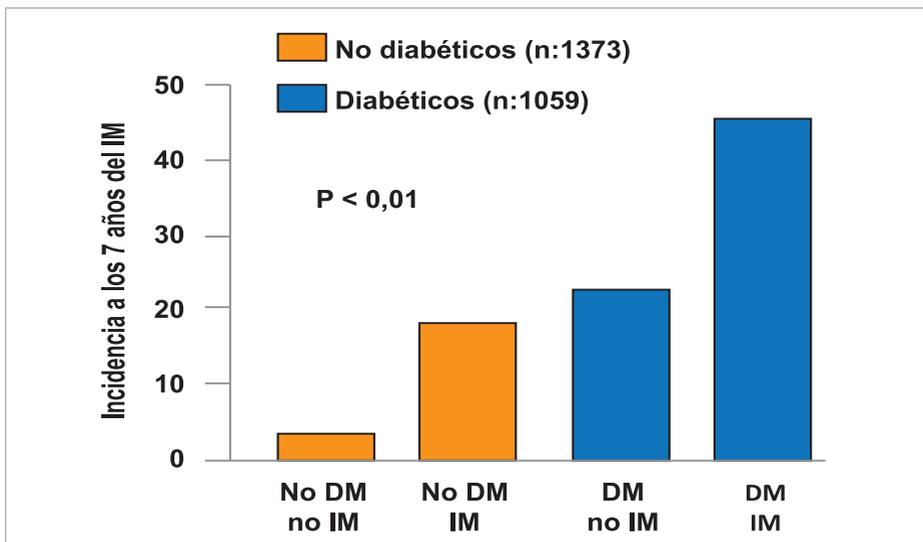


Figura 3. Diabetes e Infarto al Miocardio (IM).²⁰

con un seguimiento de siete años (Figura 3).²⁰ La incidencia de infarto al miocardio en el grupo de pacientes no diabéticos sin historia previa de infarto fue de 18,8% mientras que en el grupo de diabéticos el resultado fue de 20,2% ($p < 0,001$). Este y otros estudios han determinado que en el III Panel del Programa Nacional de Educación del Colesterol, la diabetes mellitus sea considerada como un equivalente de riesgo para desarrollar enfermedad coronaria.

Mientras que la diabetes juvenil o tipo I puede causar la muerte por nefropatía, la diabetes tipo II o no insulina dependiente de los adultos suele causarla por cardiopatía isquémica. La frecuencia de la diabetes tipo II es más del 95% de los casos de diabetes, e incluso actualmente está afectando más a niños y adolescentes.

Entre las principales complicaciones de la diabetes se encuentran: la enfermedad coronaria, stroke, hipertensión arterial, retinopatía, enfermedad renal y neuropatía. La diabetes es la principal causa de los nuevos casos de ceguera entre los 20 a 74 años; cada año hay entre 12,000 a 24,000 nuevos casos de ciegos debido a retinopatía diabética.

La hiperglicemia es un factor de riesgo importante para desarrollar infarto del miocardio luego de excluir otros factores de riesgo y otras variables concomitantes. Aún se desconoce el mecanismo mediante el cual la hiperglicemia representa un factor de riesgo para la enfermedad coronaria. Pero en los diabéticos, la enfermedad cardíaca tiende a presentarse a una edad más temprana y con mayor gravedad. El proceso aterosclerótico es todavía más difuso en este tipo de pacientes. Cuando se presenta mayor compromiso distal de las extremidades inferiores, es más frecuente una enfermedad

coronaria con afección de tres vasos sanguíneos; en caso de aterosclerosis, se involucran los vasos pequeños y de gran calibre. La hiperglicemia produce estrés oxidativo intracelular; la formación de productos avanzados de la glicación (AGES) y generan radicales libres de oxígeno. Los AGES se ligan a sus receptores (RAGE) lo que provoca estrés oxidativo intracelular; además la hiperglicemia activa al NFKB y promueve la adhesión de leucocitos al endotelio.

El estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) mostró que la frecuencia de infartos en un periodo de seguimiento de cuatro años fue tres veces mayor en el grupo de diabéticos. Cuando la diabetes cursa con hipertensión arterial el riesgo se eleva ocho veces más.

Aunque muchos pacientes diabéticos tienen elevado el colesterol total y el LDL-C, el perfil lipídico característico de un paciente diabético es: triglicéridos elevados, HDL-C disminuido y un LDL-C no necesariamente elevado pero sí más pequeño y denso con un mayor poder aterogénico. Entre los 5,163 hombres del estudio MRFIT que reportaron tomar medicina para diabetes, los que tenían colesterol de 260 mg/dL o más tuvieron el doble de riesgo para muerte cardiovascular en un seguimiento por 12 años, versus aquellos con niveles de 189 mg/dL. En contraste, los triglicéridos pero no el colesterol fueron asociados con la presencia de enfermedad coronaria isquémica.

La prevención de la diabetes es esencial y esto se puede conseguir con el manejo de los factores de riesgo; así la reducción de peso asociado con ejercicio físico regular disminuye el riesgo de diabetes tipo II a la mitad. En el estudio Chinese Pan realizado en 110,600 sujetos de ambos

sexos que cursaban con intolerancia a la glucosa, en un seguimiento por seis años, las medidas tomadas sobre la dieta con ejercicio regular disminuyeron el riesgo de diabetes en un 42% ($p < 0,005$). Esto mismo se observó en el Finnish Diabetes Prevention realizado con 522 sujetos con alto riesgo para desarrollar diabetes tipo II debido a contar con un índice de masa corporal mayor a 25 e intolerancia a la glucosa, con un seguimiento por cuatro años, el riesgo a desarrollar diabetes se redujo en un 58% con una intervención de estilo de vida intenso.²¹ El estudio DPP (Diabetes Prevention Program) es el que con mayor evidencia ha demostrado el beneficio del control del peso; este estudio se realizó en 3,234 pacientes con una edad promedio de 51 años, y que tenían alto riesgo para desarrollar diabetes tipo II ya que contaban con intolerancia a la glucosa (glicemia en ayunas entre 1,10 a 1,25 g/L) y obesidad (índice de masa corporal de 34) asociado a posible historia familiar, el seguimiento fue por tres años en los cuales tuvieron un control dietético y caminaban 150 minutos por semana; como resultado, hubo una reducción en el riesgo de desarrollo de diabetes tipo II de un 58%.²²

El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) fue un estudio multicéntrico, randomizado, controlado y diseñado para determinar si un control agresivo de la glicemia reduce el riesgo de las complicaciones micro y macrovascular de los pacientes con diabetes tipo II. Participaron 5,102 pacientes de 23 centros de Reino Unido. En relación con la aparición de cualquier evento cardiovascular, el tratamiento intensivo demostró una reducción de 12% del riesgo en relación al manejo tradicional, diferencia que resultó significativa. Este estudio demostró que mientras se controle en forma rigurosa la glicemia se pueden prevenir principalmente las complicaciones microvas-

culares de la diabetes como la insuficiencia renal, fotocoagulación retiniana y hemorragia vítrea.²³

El estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) fue un estudio multicéntrico, randomizado, de prevención primaria en pacientes con diabetes tipo II y factores de riesgo adicionales (tabaco, hipertensión arterial, retinopatía, micro o macroalbuminuria), con un nivel de LDL-C < 160 mg/dL. Este estudio incluyó a 2,838 pacientes en quienes se evaluó la importancia de añadir atorvastatina 10 mg al día en la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, la investigación tuvo que detenerse a los dos años debido a la magnitud del beneficio de atorvastatina en los objetivos primarios (eventos cardiovasculares mayores, incluyendo stroke). Esto sugiere que el criterio para iniciar la terapia con estatinas en diabéticos no se debe basar en el nivel de LDL-C, sino en el riesgo global para desarrollar enfermedad cardiovascular.²⁴

E. OBESIDAD CENTRAL O VISCERAL

El sobrepeso y la obesidad han experimentado un progresivo y peligroso aumento en las últimas décadas. Cuando una persona tiene obesidad androide (con una circunferencia de la cintura $> 70\%$ de la de las caderas) y con un peso mayor al 30%, el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica se duplica, y el riesgo de muerte súbita se triplica, alrededor de 2,8 millones de personas mueren cada año por sobrepeso u obesidad. Una ganancia en el peso equivalente a 1 IMC se relaciona a un incremento del 4 al 5% de la mortalidad cardiovascular; es decir, por cada kilogramo que se gana en peso, el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria aumenta en un 1 a 1,5%.²⁵

Tempranas investigaciones advertían que la obesidad no es una importante causa de enfermedad coronaria isquémica (Estudio de los 7 países o la patología geográfica de la Aterosclerosis de McGill) pero otros estudios de mayor trascendencia dijeron lo contrario. El Estudio del Corazón de Framingham demostró que el riesgo de muerte aumenta en 1% por cada 0,45 kg de sobrepeso entre los 30 a 42 años y 2% entre los 50 a 62 años; el Bogalusa Heart Study demostró que la obesidad sí es un factor de riesgo importante de enfermedad coronaria.

La obesidad cada vez es más frecuente y está aumentando en la mayoría de las sociedades industrializadas, en las que el ejercicio físico cada vez se realiza menos ya que se ha reducido el trabajo corporal (contamos con ascensores, automóviles para desplazarnos, control remoto de la televisión o de las puertas de garajes, etc.), se ha fomentado el sedentarismo y ha aumentado el consumo de alimentos con alto contenido de grasas. De esta forma, el hombre actual se desenvuelve en un mundo que lo impulsa a una alimentación excesiva en grasas y carbohidratos, con una mínima actividad física y un ahorro energético marcado.²⁶

La definición de obesidad está basada en el Índice de Masa Corporal (IMC) según el National Institute of Health quien publicó sus guías en 1998. El IMC resulta de la división del peso en kilogramos entre el cuadrado de la estatura expresada en metros. Recientemente, en noviembre del 2013 la AHA/ACC/TOS mantienen la definición de obesidad cuando el IMC es mayor o igual a 30 Kg/m², sobrepeso cuando el IMC se encuentra entre 25 y 29,9, y se considera peso normal cuando el IMC es menor a 25; también considera la categoría de obesidad mórbida cuando el IMC supera los 40

o cuando es mayor de 35 con condiciones que aumentan su riesgo.^{27,28}

Hay otras técnicas para determinar la obesidad, como medir la grasa visceral ya sea con el ultrasonido, la tomografía o la resonancia. Sin embargo, el cociente cintura/cadera se ajusta de manera sorprendente a la cantidad total de grasa visceral; es muy apropiado para las medidas clínicas de rutina y tiene una gran difusión en la práctica médica.

Según la OMS (2008), en el mundo hay 1,500 millones de adultos (> 20 años) con sobrepeso, mientras que la obesidad estaría presente en más de 300 millones de mujeres y 200 millones de hombres. Se estima que en EE.UU. la obesidad/sobrepeso está alrededor del 55%; el 60,6% de los hombres blancos y el 56,7% de los hombres negros se encuentran afectados mientras que ocurre lo propio con el 47% de mujeres blancas y el 65,9% de mujeres negras. En Europa, el 27% de los hombres y el 38% de las mujeres son obesas, pero cuando se combina obesidad y sobrepeso esta cifra llega a un 67%.

El estudio INTERHEART sobre factores de riesgo para infarto cardiaco en Latinoamérica, mostró que el primer Factor de Riesgo era la obesidad (determinado por el índice cintura/cadera) con un valor del 48,6%. Las encuestas de la población en América Latina y el Caribe indican que en el año 2002 entre el 50 a 60% de los adultos exhibían sobrepeso o eran obesos.^{12,13}

En el Perú según el estudio de Seclén y col. encontraron prevalencia de obesidad desde 17% en Tarapoto hasta 36,7% en Castilla, Piura.²⁹ El estudio FRENT reportó en Lima una prevalencia del 18,52%, en Trujillo 18,03% y en Huancayo 17,48%.⁶ En la ciudad de Arequipa según el estudio PREVENCION la obesidad está presente en

el hombre en un 14,7% y un 20,5% de mujeres basado en el Índice Masa Corporal, si se toma en cuenta la obesidad abdominal según los criterios del ATP III ésta fue de 15,2% en hombres y 39,7% en mujeres.³⁰ En el estudio Tornasol II, la prevalencia de obesidad fue de 14,3%; (en mujeres 15,6% y en hombres 13,0%), en relación al sobrepeso (IMC > 25 a 29,9) nacional es del orden de un 37,2% (mujeres en 33,6 y varones en 40,5%); considerando las regiones naturales de nuestro país, en la costa la prevalencia de las personas obesas es 18,4%, en la sierra 10,3% y en la selva 13,3%; la población obesa es mayor en la costa y menor en la sierra; la obesidad femenina predomina sobre la masculina salvo en la selva donde hay más varones obesos.²

La distribución de la grasa está determinada, en gran parte, genéticamente. Se debe considerar que los hombres tienen más grasa visceral que las mujeres en todas las edades, tanto si se trata de sujetos con peso normal o con sobrepeso. Esto es en gran medida un reflejo del nivel androgénico, que explicaría la típica diferencia entre ambos sexos en la cantidad de grasa tronco-abdominal en relación con la grasa glúteo-femoral, este último influenciado por la producción de estrógenos. Los estrógenos están relacionados con la acumulación de grasa en la parte inferior del cuerpo y parecen tener poco efecto sobre la acumulación de grasa abdominal. El uso de terapia hormonal de reemplazo para las mujeres post-menopáusicas previene la redistribución central de la grasa corporal pero a la vez genera otros riesgos.

Hay diversos estudios poblacionales que demuestran que la obesidad androide representa un factor de riesgo cardiovascular mucho más importante que la obesidad periférica. En el Honolulu Heart Study se observó que la enfermedad coronaria se correlaciona de manera débil con el

IMC pero fuertemente con la obesidad central. En el Bogalusa Heart Study se encontró una estrecha correlación entre la obesidad central y el aumento de la presión arterial, incluso en niños.

En el Estudio Framingham se observó una estrecha correlación entre el pliegue subescapular y siete factores de riesgo de enfermedad coronaria, pero esta medida es menos reproducible que el índice cintura/cadera, que se toma entre el margen inferior de las costillas y la cresta ilíaca, y la cadera sobre los trocánteres mayores.

Se ha demostrado que el acúmulo de grasa visceral promueve la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia. Además, esta grasa es más resistente a los efectos de la insulina y más sensible a los efectos metabólicos de las hormonas lipolíticas como los glucocorticoides y las catecolaminas, lo que provoca la secreción de ácidos grasos en el sistema portal y el aumento del sustrato para la producción hepática de triglicéridos. Los adipocitos de esta zona intraabdominal muestran un mayor nivel de lipólisis en respuesta a las catecolaminas. Los ácidos grasos libres entran en la circulación portal y pasan al hígado, donde inhiben la unión y la aclaración de la insulina por un mecanismo desconocido. Por ello, el tejido adiposo abdominal es más sensible a los estímulos para la movilización de los ácidos grasos libres al hígado a través del sistema Porta y es una fuente importante de hormonas adipocinéticas y de otros factores relacionados al síndrome metabólico. El exceso de grasa abdominal se asocia con una disminución de la sensibilidad a la insulina y con el aumento de su secreción, independientemente del grado de obesidad por se.

La obesidad favorece otros procesos como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipidemia o la enfermedad coronaria, entre otros. En relación a la obesidad e hipertensión

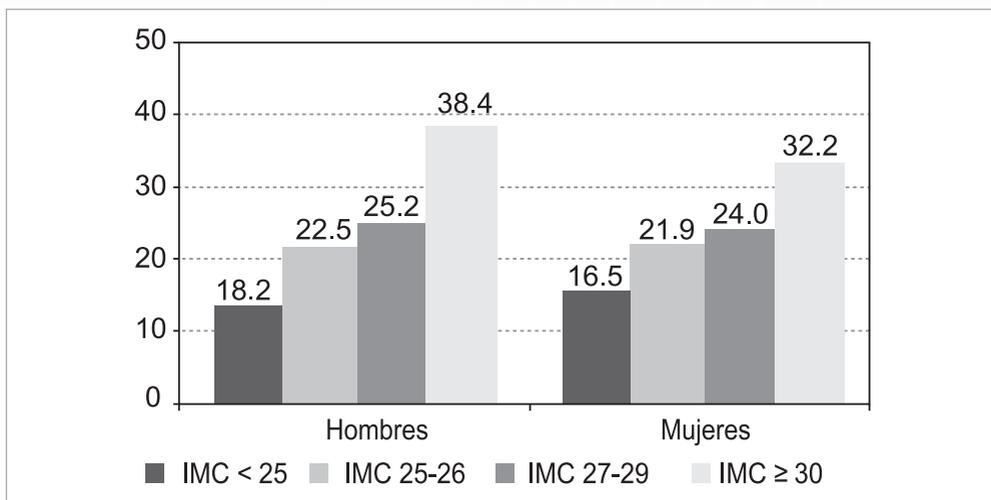


Figura 4. Hipertensión Arterial (%) según IMC (NHANES III).³¹

arterial, se ha observado que el exceso de adiposidad visceral o androide en oposición a la obesidad ginecoide posee un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Se ha estimado que un tercio de los hipertensos son obesos, y que el obeso tiene tres veces más riesgo de desarrollar hipertensión que un sujeto delgado (Figura 4). Por cada 10 libras de ganancia de peso, la presión sistólica se eleva en un promedio de 4,5 mmHg.³¹

Los mecanismos por los cuales la obesidad induce la hipertensión arterial son multifactoriales y complejos, interrelacionados unos con otros. En el obeso hay una mayor retención de sodio, un incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mayor resistencia a la insulina y de la actividad del sistema simpático, lo que conlleva a un incremento de los ácidos grasos, angiotensina II, alteraciones renales, leptina, entre otros.

Una reducción de 10 kg en un año está asociada a una reducción de HbA1c de 1,1%, la

glicemia se reduce en 1,6 mmol/L, los triglicéridos en 0,5 mmol/L y un incremento del HDL-Colesterol de 0,1 mmol/L. Una reducción de 1% de HbA1c está asociada a una reducción del 21% de complicaciones de la diabetes, reducción de un 25% de la mortalidad por diabetes, 17% de reducción de mortalidad total, 18% menos de infartos cardiacos y 35% menos de riesgo de microangiopatía. Así mismo, una reducción de 10 kg de peso se asocia con una disminución de la presión arterial diastólica de 3,6 mmHg y de 6,1 mmHg de presión sistólica.

Para el control de la obesidad se tiene que favorecer y fortalecer en los pacientes una educación en el control de peso que los lleve a practicar en forma regular el ejercicio físico. Los más recomendables son los de tipo aeróbico de 30 a 40 minutos por día, unas tres veces a la semana como mínimo. Correr una hora o más puede reducir el riesgo cardiovascular en un 42%; caminar 30 minutos diariamente reduce el riesgo en un 18% y de los ACV en un 11%. Disminuir

el consumo de sodio a menos de 100 mmol/día (6 g de cloruro de sodio), reducir la ingesta de grasas poliinsaturadas y de alimentos ricos en colesterol, prohibir el consumo de grasas trans; y recomendar una dieta saludable de alrededor de 2,000 calorías al día. Estas y otras medidas han sido recomendadas en las guías 2013 del AHA/ACC/TOS para el manejo del sobrepeso y obesidad en adultos.²⁸

Hay que tener en cuenta que el término “síndrome metabólico” ha evolucionado desde un concepto emitido en la década de los ochenta por Gerald Reaven (en la Conferencia de Banting) a través de datos observacionales, a una entidad claramente definida e indicadora de un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y/o diabetes.³² La hiperinsulinemia o la resistencia a la insulina, tradicionalmente ha sido considerada como un factor de riesgo tanto de diabetes como de enfermedad cardiovascular en diabéticos. La hiperinsulinemia es frecuentemente asociada con dislipidemia y obesidad central, así como con hipertensión arterial. Todo esto ha llevado a la creación del concepto de síndrome metabólico, anteriormente denominado “cuarteto mortal”, “síndrome aterotrombogénico”, “síndrome de resistencia a la insulina”, “síndrome plurimetabólico”, el cual se reconoce en la actualidad como una entidad clínica con identidad propia y en donde encontramos la convergencia de varios factores de riesgo coronario.

La presencia del síndrome metabólico es importante porque incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular; así se multiplica por 3,7 el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica, por 3,5 el riesgo de muerte por causa cardiovascular y por 3,6 la mortalidad total durante un período de 11 años.

Definición de la Organización Mundial de la Salud del Síndrome Metabólico.³²

Cuando hay regulación alterada de la glucosa o diabetes mellitus y/o resistencia a la insulina, y con dos o más de los siguientes factores:

1. PA > 140/90 mmHg
2. TG > 150 mg/dL
3. HDL: hombre < 35 y mujeres < 39 mg/dL
4. Obesidad central: Relación cintura/cadera > 0,90 en hombres y > 0,85 en mujeres
5. Microalbuminuria: Excreción igual o mayor de 20 µg/minuto o relación de albúmina/creatinina en orina igual o mayor de 30 mg/g de creatinina.

Definición del NECP - ATP III del Síndrome Metabólico.⁹

El III Panel de Expertos sobre el manejo de Colesterol (NCEP) considera que para el diagnóstico del síndrome metabólico es necesario que estén presentes tres o más de las siguientes condiciones:

1. Obesidad abdominal
Hombre > 102 cm
Mujer > 88 cm
2. Triglicéridos > 150 mg/dL
3. HDL-Colesterol
Hombre < 40 mg/dL
Mujer < 50 mg/dL
4. Presión Arterial > 130/85 mmHg
5. Hiperglicemia > 110 mg/dL

Definición de la Federación Internacional de Diabetes del Síndrome Metabólico:

En junio del 2004, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) realizó una reunión para llegar a un consenso global a fin de unificar los criterios diagnósticos y estuvieron de acuerdo que las características generales del síndrome metabólico deben incluir:

- a. Distribución anormal de la grasa corporal: La obesidad central es la forma de obesidad más relacionada con el síndrome metabólico y se asocia con todos los criterios del síndrome; se presenta clínicamente con un incremento de la circunferencia de la cintura.
- b. Resistencia a la insulina: La resistencia a la insulina está presente en la mayoría de personas con síndrome metabólico; está asociado con otros factores de riesgo metabólicos y se correlaciona con la enfermedad coronaria. Sin embargo, la asociación entre resistencia a la insulina e hipertensión no ha sido firmemente establecida.
- c. Dislipidemia aterogénica: La dislipidemia se ha encontrado en los pacientes con síndrome metabólico en análisis de rutina, con un incremento de triglicéridos y una disminución del HDL-C. También incluye una elevación de la apolipoproteína B, de las partículas de LDL-C pequeño y denso y partículas de HDL-C pequeñas. Todas estas anomalías son independientemente aterogénicas.
- d. Hipertensión arterial: La elevación de la presión arterial está asociado a la obesidad y la intolerancia a la glucosa y comúnmente ocurre en personas con resistencia a la insulina.
- e. Estado pro-inflamatorio: Un estado pro-inflamatorio es reconocido clínicamente con una elevación de la proteína C reactiva, esto puede ser debido a un aumento de la liberación

de citoquinas inflamatorias de los tejidos adiposos.

- f. Estado pro-trombótico: caracterizado por un aumento del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

F. GÉNERO

En el Estudio de Framingham se observó que la mujer desarrollaba la enfermedad coronaria unos diez años más tarde que el varón. Una mujer mayor de 50 años tiene un 46% de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y un 31% de riesgo de fallecer de la misma, versus un 10% de riesgo de desarrollar cáncer de mama y un 3% de fallecer del mismo; y el riesgo de tener una fractura de cadera es del 15% y de fallecer de la misma 1,5%.

Hay una falsa percepción que la enfermedad coronaria es una enfermedad predominante del hombre y esto se debe a que en la etapa pre-menopáusica el riesgo es menor, pero cuando la mujer llega a la menopausia el riesgo se incrementa igualando al del varón y posteriormente superándolo (Figura 5). Desde 1984 mueren más mujeres que hombres por enfermedad cardiovascular en EE.UU (Figura 6). En el año 2004 la enfermedad cardiovascular era la principal causa de muerte en el mundo alcanzando en la mujer un 32% comparado con un 27% en el hombre, siendo los factores de riesgo más importantes en ellas el tabaco en primer lugar, seguido por la edad.³³

Después de los 50 años, los niveles de colesterol alcanzan una meseta en los hombres, mientras que en la mujer continúan aumentando. Las mujeres post-menopáusicas se caracterizan por tener más riesgo a desarrollar hipertrigliceridemia y secundariamente un LDL-C alto y HDL-C bajo.³⁴

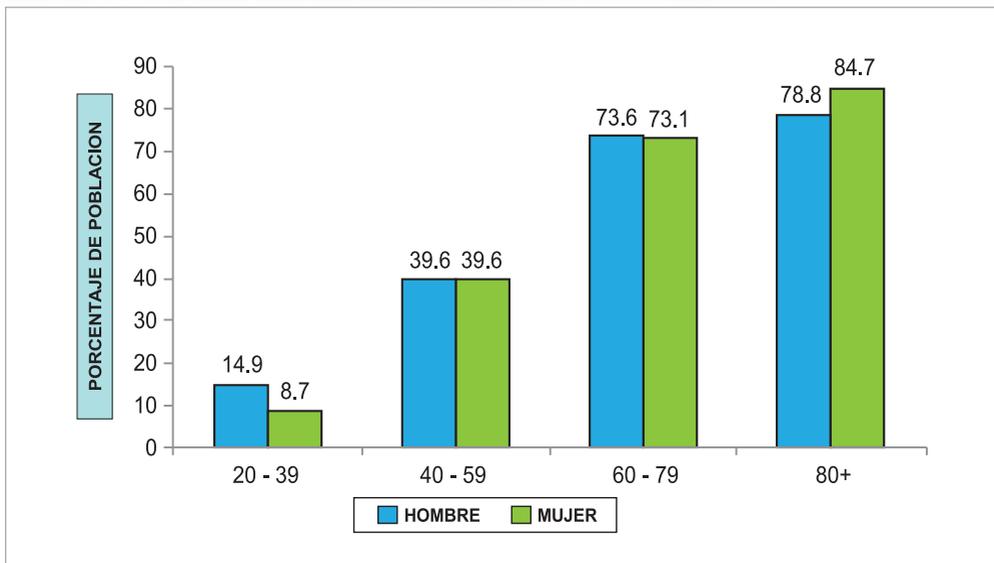


Figura 5. NHANES 2006: Prevalencia de la Enfermedad CV, por edad y sexo.

La enfermedad coronaria en la mujer es totalmente diferente a la del hombre; es más frecuente en la mujer el IMA o la isquemia silente que en el varón. Cuando la mujer presenta un infarto es mayor en 7 a 10 años en relación al varón. El IMA recurrente es 9 veces más común si el colesterol es mayor de 275 mg/dL versus un Colesterol Total menor de 200 mg/dL. La mujer debuta la enfermedad coronaria con angina en el 65% de los casos, mientras que el 29% de las mujeres debutan con infarto. Cuando una placa de ateroma se complica y genera un síndrome coronario agudo, en el varón lo que más sucede es la ruptura de placa mientras que en la mujer se evidencia el proceso de erosión de placa.³⁵

El estudio Framingham mostró que las mujeres con diabetes tenían un riesgo cardiovascular en 5,4 veces mientras que en los hombres en 2,4 veces. La diabetes es un factor de riesgo coronario considerablemente más poderoso para las mujeres que para los hombres, incluso anula el efecto protector del sexo femenino en

la mujer premenopáusicas. La diabetes añade también un riesgo de mortalidad mucho mayor a las mujeres que a los varones.

La mujer con enfermedad coronaria tiene más síntomas de insuficiencia cardíaca que el hombre, a pesar de tener una mejor función sistólica ventricular y una menor incidencia de infarto cardíaco previo. Esta disparidad entre fracción de eyección y síntomas de insuficiencia cardíaca ha sido atribuida a la disfunción diastólica, la cual es asociada con edad avanzada, hipertensión arterial y diabetes.

G. HISTORIA FAMILIAR Y FACTORES GENÉTICOS

La susceptibilidad innata por enfermedad cardiovascular fue sugerida hace 20 años en el estudio de Framingham, el cual mostró que una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura confería un mayor riesgo. Una historia de muerte por

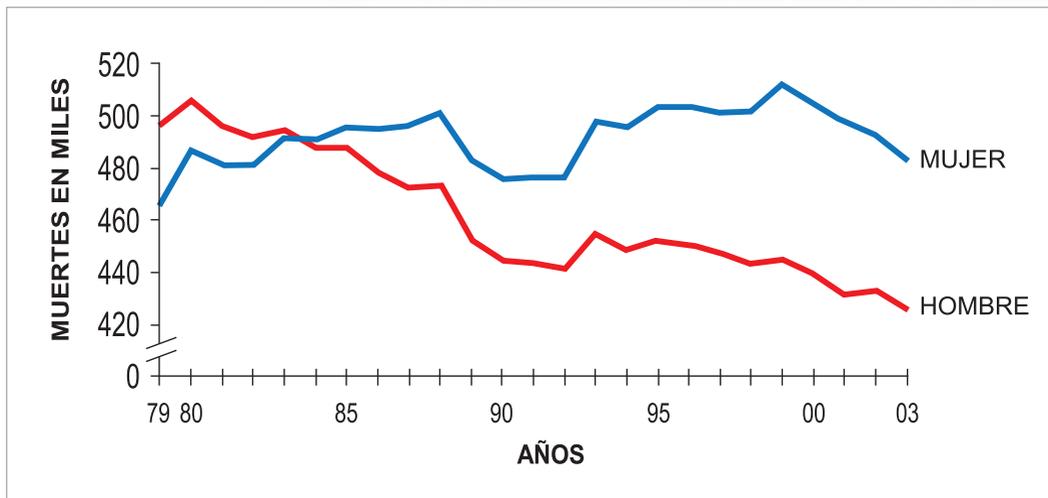


Figura 6. Mortalidad de la Mujer Post-Menopáusica (NHANES 2006).

enfermedad coronaria en parientes estaba asociado con un 30% de incremento en el riesgo.³⁶

Los antecedentes familiares y los factores genéticos probablemente desempeñan un papel fundamental en algunos factores de riesgo coronario, en especial en la hipertensión arterial esencial, la intolerancia a la glucosa o diabetes tipo II, obesidad y las dislipidemias. También ha quedado claro que ciertos factores de riesgo comienzan desde la niñez. Algunos score incluyen a la historia familiar como el PROCAM, Reynolds y QRISK, mientras que otros como el ATP III no lo considera.⁹ Aún no se sabe con precisión si existen ciertas tendencias familiares o alguna predisposición genética para la cardiopatía isquémica, independiente de los demás factores de riesgo coronario conocidos. Es importante entender las diferencias prácticas entre factores monogénicos y poligénicos, y la interacción entre genes y el medio ambiente.

Desde el punto de vista genético, la enfermedad cardiovascular es de origen poligénico,

en donde un simple gen puede carecer de efecto para producir el cambio, y se requiere de una suma de genes involucrados que se interrelacionan para producirla. Lograr su identificación es difícil ya que requiere del mapeo de cientos de miles de marcadores de DNA y de un análisis de sensibilidad para mapear las locaciones de los genes responsables.

Antes del Estudio de Asociación del Genoma Completo (GWAS)

Hasta antes del GWAS los métodos genómicos comparativos y herramientas biotecnológicas y bioinformáticas permitieron identificar cientos de variantes con sus respectivas funciones, aunque con ciertas limitaciones. Con gran variabilidad dependiendo de la raza, de la región y otros factores ambientales, muchos estudios fueron controversiales. A continuación sólo se nombrará los polimorfismos que fueron abordados tratando de buscar alguna asociación con la enfermedad coronaria, partiendo de la premisa de su interacción gen-gen y gen-ambiente:

1. Genes relacionados con las lipoproteínas

a. **Polimorfismos de los receptores del C-LDL:**

se han descrito más de 1,740 variantes de alelos implicados en las mutaciones que codifican los receptores de LDL (R-LDL) y que están relacionadas a la Hipercolesterolemia Familiar (HF) homocigota y heterocigota. Se describe también el polimorfismo Pvu II en el intrón 15 y que influye en la concentración de C-LDL.

2. Polimorfismos de las Apolipoproteínas

a. Apolipoproteína B (apo-B100): Los polimorfismos I/D en el sitio codificante del péptido señal, son los que más han sido asociados a niveles altos de colesterol y riesgo de enfermedad coronaria en la población general. Así tenemos al Sp I/D en el péptido señal de la apo-B, sitios Eco RI y MspI.

b. Apolipoproteína E (apo-E): La apo-E4 por tener menor afinidad para los receptores apo-B/E se asocia a aumentos de colesterol y triglicéridos, y se menciona que su riesgo coronario es mayor del 40% respecto a las otras 2 isoformas.

c. Lipoproteína a - Lp (a): El estudio 4S³⁷ mostró en el seguimiento de 5.4 años, que en los pacientes con infarto de miocardio la mortalidad era el doble en aquellos que tenían niveles elevados de Lp (a) y se triplicaba si coincidía con el alelo apo-E4.

d. Apolipoproteína A5: el ApoA5 es miembro del complejo apoA1/C3/A4/A5 y se expresa en el hígado y tiene gran influencia en las concentraciones de triglicéridos, por lo que se le propuso como un predictor de riesgo coronario.

3. Polimorfismos de lipoproteinlipasa y triglicéridos: La lipoproteinlipasa (LPL) que

es la principal enzima del catabolismo de las VLDL y IDL, tiene más de 40 mutaciones identificadas. Las mutaciones más conocidas en el dominio N son la Asp9Asn y la Asn291Ser, con una prevalencia de 3-5% en su forma heterocigota, se asocia a incrementos del triglicéridos del 20-30% y disminución del C-HDL, y un RR de cardiopatía coronaria de 1.3.

4. Polimorfismos de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol (CETP):

El polimorfismo TaqI-B del intrón 1 del gen de la CETP, tiene un efecto proaterogénico atribuido al enriquecimiento del colesterol a las partículas VLDL y IDL y disminución del colesterol de las LDL, convirtiéndolas en pequeñas y densas.

5. Polimorfismos de la paraoxonasa (HDL-PON1):

La paraoxonasa 1 con su polimorfismo PON1-192 y la paraoxonasa 2, con su polimorfismo PN2-311 estarían de alguna manera ligados a un mayor riesgo de infarto de miocardio. El estudio REGICOR³⁸ confirmó que el alelo R aumenta el riesgo de infarto en diabéticos y fumadores, dándose una interacción gen/ambiente.

6. Polimorfismo del transportador ABC1:

Se ha identificado al -477T/C ABCA1 con sus genotipos TT y TC que se asocian a una reducción leve del HDL y apo-A1, pero muestran fuerte correlación con la enfermedad coronaria.

7. Polimorfismos del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRRA)

a. Polimorfismo ECA: El más estudiado es el polimorfismo inserción/delección (I/D) y se caracteriza por la presencia o ausencia de una secuencia *Alu* 287

pares de bases en el intrón 16, dando lugar a 3 genotipos el II/ID/DD. El DD ha sido identificado en numerosos estudios como un poderoso factor predictor de infarto de miocardio sobre todo en mayores de 65 años, y en diabéticos. En año el 2002 se completó un estudio en la población peruana con pacientes que habían sufrido un evento coronario agudo, y se encontró que el ser portador del genotipo DD era un factor de riesgo de enfermedad coronaria³⁹.

b. Polimorfismo del Angiotensinógeno: su polimorfismo M235T parece no tener relación con el riesgo de sufrir enfermedad coronaria.

c. Polimorfismo del receptor tipo I de la Angiotensina II (AT1R): El polimorfismo A1166C del gen AT1R se asocia probablemente a un aumento de la sensibilidad del receptor de AT1. La asociación del genotipo AT1R-CC y el ECA DD pueden tener efecto sinérgico para producir enfermedad coronaria.

d. Polimorfismo de la Quimasa (CMA): No se ha confirmado ninguna asociación entre el polimorfismo CMA A-1905G y el infarto de miocardio.

e. Polimorfismo de la sintasa de la aldosterona (CYP11B2): De 16 polimorfismos identificados se seleccionó al CYP11B2 como candidato de la enfermedad coronaria.

8. Genes relacionados con la resistencia a la insulina: Destaca el polimorfismo de la proteína IRS-1 (*insuline receptor substrate*) que es el G972R como posible factor de riesgo genético para sufrir infarto en aquellos con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

9. Genes relacionados con la función endotelial: Tenemos los polimorfismos más estudiados como el C242T del gen p22phox que pertenece a la NADH/NADPH oxidasa. El polimorfismo NOS3 G894T de la sintasa de óxido nítrico (NO) también identificado, mostró que su forma homocigota TT presenta menor capacidad vasodilatadora.

10. Genes relacionados con la respuesta inflamatoria: Los polimorfismos que pueden influir en la inflamación de la placa aterosclerótica son el G/C-174 del gen de la interleucina 6 (IL-6), así el genotipo CC se relaciona a niveles inferiores de IL-6 y disminuye la respuesta inflamatoria, reduciendo el RR de 0.54 para infarto de miocardio. El genotipo IL-1 C/C de la interleucina 1 se le ha relacionado a la mayor susceptibilidad del sujeto de padecer infarto y más aún si son portadores seropositivos para *Chlamydia*.

11. Genes relacionados con la trombosis: La coexistencia del polimorfismo -455 G/A en la región promotora y el polimorfismo -148 C/T GFN B de la región promotora sensible de la IL-6 explicarían niveles altos de fibrinógeno en fumadores. El polimorfismo del factor VII, FVII R353Q podría tener un papel protector con reducción de infarto del 70% ya que se ha observado niveles reducidos del FVIIa (activado) en portadores del genotipo homocigoto QQ o A2A2. El polimorfismo del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno) es el 4G/5G del gen PAI-1. El genotipo homocigoto 4G4G se relaciona a mayor actividad del PAI-1 en un 10-50% y su interacción genética/ambiental con los triglicéridos hacen aún mayores las cifras de PAI-1 en el plasma, confirmando un mayor riesgo de infarto. El polimorfismo del

t-Pa Alu I y su influencia en los niveles del t-Pa aún son inciertos. Existen también polimorfismos plaquetarios que han sido estudiados pero sin conclusiones aún claras, como el polimorfismo PIA1/PIA2 del gen de glucoprotina IIIa, el polimorfismo Kozak del gen GPIb y el del gen de la glucoproteína Ia.

12. Genes relacionados a otros mecanismos: El factor de crecimiento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) se revisó en un meta-análisis se demostró que había asociación de los polimorfismos rs1800469 y rs1982073 y enfermedad coronaria en la población Caucásica.⁴⁰ En la hiperhomocisteinemia se ha identificado el genotipo homocigoto TT del polimorfismo C677T de la metilentetraidofolato- reductasa (MTHR), cuya prevalencia es del 10-15% de la población general y responsable de un aumento hasta del 25% de los niveles de homocisteína.

Era del estudio de asociación del genoma completo GWAS

A partir de GWAS los estudios de investigación relacionados a las enfermedades poligénicas utilizan el estudio de asociación del genoma completo o GWAS (por sus cifras en inglés Genome-wide association study). El GWAS creado en el 2005 con 500,000 SNPs estudia la asociación de genes con sus caracteres, principalmente polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP) y rasgos principales de sus enfermedades. Deben estudiarse miles de individuos divididos en casos (con enfermedad) y controles (sanos) para encontrar asociaciones (mayor frecuencia) de SNP con ciertas enfermedades y darle sentido a la amplia base genética con la que actualmente se cuenta. Existe una norma ya aceptada y es que la significancia de los marcadores de DNA en casos y controles para

el genoma completo debe ser de P de 5.0×10^{-8} , reduciéndose así falsos positivos. En el 2008, el INH creó una política para proteger y centralizar los datos en una base única (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap>).

El GWAS ya va estudiando millones de polimorfismos simultáneamente, relacionándolos con fenotipos de poblaciones étnicamente similares.

A partir del GWAS, importantes descubrimientos se han efectuado respecto a la enfermedad coronaria como el de la variante de riesgo genético 9p21 con alta frecuencia en la población de hasta un 75%, con excepción de la Afroamericana. A partir de ella se han descubierto otras 29 variantes de riesgo genético de padecer de enfermedad coronaria. Esta variante tendría su mecanismo de acción en la pared de la arteria participando en la progresión de la aterosclerosis sin participar en la ruptura de placa o trombosis. Además se le ha reconocido como predictor de severidad por el número de vasos comprometidos.

Por otro lado también se ha descrito que el riesgo de tener un primer evento en los portadores de 9p21 es 50% para los heterocigotos y 2 veces para los homocigotos.⁴¹

El Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) reportó 7 nuevos genomas completos, con loci significativo asociados a infarto. Pero el gran aporte reciente ha sido dado por 2 grandes consorcios CARDIoGRAM⁴² y C4D⁴³ que evaluaron ambos 210,000 individuos, para aportar con 32 nuevos genomas completos asociados a infarto y enfermedad coronaria.

Es de notar que muchos de los genes descubiertos no tienen relación con los mecanis-

mos y factores de riesgo tradicionales y que los polimorfismos estudiados antes de la era del GWAS no han podido ser validados. Entre los nuevos loci para enfermedad coronaria están los asociados a lípidos (SORT1, TRIB1 y LPA) e hipertensión arterial lo cual induce a pensar el valor de estos factores de riesgo y su relación genética para causar la enfermedad. Un locus con gran efecto en enfermedad coronaria y lípidos ha sido identificado, contiene 3 genes en desequilibrio vinculado (linkage disequilibrium) SELSR2, PCRC1 y SORT1, ninguno de los cuáles ha sido descrito en el metabolismo lipídico. Ahora sabemos que el SORT1 está implicado en la producción de VLDL⁴⁴.

Si bien no se conocen aún bien los mecanismos por los que actuarían los nuevos polimorfismos, por tener información aún insuficiente, tenemos que la utilidad de conocer a profundidad las variantes de riesgo genético y a los polimorfismos, nos permitirá entender mejor los mecanismos fisiopatológicos, incluidos la disfunción endotelial, la formación de placa de aterosclerosis, la inflamación, y su interacción con el medio ambiente, mejorando el manejo del nuevo arsenal terapéutico, basados en un screening genético de cada individuo.

Hay aún retos en los próximos años, como el identificar a los genes causales y a sus variantes de DNA en el GWAS loci. Así también existe el objetivo de caracterizar sus funciones e investigar más profundamente aquellas variantes raras en las que aún no se puede asociar a un mecanismo conocido de la enfermedad coronaria. El GWAS tiene a pesar de todo ciertas limitaciones como la capacidad de identificar gen por gen y su interacción con el medio ambiente.

H. SEDENTARISMO

La inactividad física confiere un riesgo cardiovascular comparable a los otros factores de riesgo, incluyendo hipercolesterolemia, tabaco o hipertensión arterial. Cada año 3,2 millones de personas mueren a causa del sedentarismo. La actividad física como parte de la vida diaria está asociada con una disminución del riesgo para enfermedad cardiovascular, stroke, diabetes, obesidad y mortalidad por todas las causas. Aún las personas que son moderadamente activas tienen menor mortalidad.

En los Estados Unidos el sedentarismo se está incrementando; según recientes estimaciones, el 15% de la población americana hace actividad regular vigorosa (tres veces a la semana por un periodo de veinte minutos), el 60% realiza actividad irregularmente y un 25% de la población no realiza ninguna actividad física.

En el estudio Tornasol II se encontró que el 56,7% de la población encuestada no realiza deportes (varones 43,6% y mujeres 69,3%), un 29,0% practica deportes 1 a 3 veces por semana, y sólo el 14,4% más de tres veces por semana, y la actividad deportiva según grupos etarios muestra que la población que no realiza deportes aumenta progresivamente con la edad.² Según la Encuesta Nacional de Indicadores el 41,9% de la población de Lima, el 46,9% de la población del resto de la costa y el 36,8% de la selva presentan escasa actividad física.⁸

Una amplia gama de estudios conducidos en jóvenes, mujeres, hombres, ancianos y personas de diferentes etnias demuestra que la actividad física disminuye el riesgo cardiovascular.⁴⁵ El riesgo de hipertensión se incrementa entre un 30 a 50% entre la gente que son

físicamente inactivos. El efecto antihipertensivo del ejercicio incluye una disminución de la estimulación simpática al potenciar el efecto de los baro-receptores.

También se ha descrito que el ejercicio disminuye la rigidez de las arterias e incrementa la sensibilidad a la insulina. Hacer ejercicio aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), reduce las de baja densidad (LDL-C), y relaja los vasos sanguíneos.

Bibliografía

1. Sánchez R, Ayala M, Baglivo H, Velásquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al. Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial. *Rev Chil Cardiol.* 2010;29:117-144.
2. Segura L, Agusti R, Ruiz E. Factores de Riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares en el Perú II. Estudio TORNASOL II comparado con Tornasol I después de cinco años. *Rev Per Cardiol.* 2013;1:5-59.
3. Segura L, Agusti R, Parodi J, e investigadores del estudio Tornasol. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú. Estudio Tornasol. *Rev Per Cardiol.* 2006;32(2):82-128.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-11357.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* Published online December 18, 2013.
6. Revilla L, Núñez E, Burga E, López T, Sánchez S, Zúñiga L, et al. Prevalencia de algunos Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas no transmisibles en el Perú, 2003-2006: Resultados Preliminares. *Boletín Epidemiológico DGE MINSA Perú* 2009;18(Suplemento):3-8.
7. Soto V, Vergara E, Neciosup E. Prevalencia y Factores de riesgo de síndrome metabólico en población adulta del departamento de Lambayeque, Perú – 2004. *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* 2005;22:254-261.
8. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de indicadores nutricionales, bioquímicos, socioeconómicos y culturales relacionados con las enfermedades crónicas degenerativas. Centro Nacional de alimentación y nutrición. 2006.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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, or ATP III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
10. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* published online November 12, 2013.
11. Ingelsson E, Massaro JM, Sutherland P, Jacques PF, Levy D, D'Agostino RB, et al. Contemporary trends in dyslipidemia in the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:279-286.
12. WHO. Report on the Global Tobacco Epidemia, 2008. The MPOWER Package, Geneva; 2008.
13. Lanas F, Toro V, Cortés R, Sánchez A. INTERHEART, un estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de infarto del miocardio en el mundo y América Latina. *Med UIS.* 2009;21:176-182.
14. Colegio Médico del Perú. Guía Nacional de abordaje técnico al Tabaquismo. Perú; 2010.
15. Ruiz E. ¿Combatimos el tabaquismo? *Rev Per Cardiol.* 2007; 33(3):119-120.
16. Asociación Americana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de La diabetes mellitus tipo 2. 2009.
17. Shaw JE, Sicree R, Zimmet P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diab Res Clin Pract.* 2010;87:4-14.
18. Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2

- diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939-944.
19. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
 20. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyrola K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
 21. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetes Care*. 2003;26:3230-3236.
 22. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
 23. Stevens R, Kothari V, Adler A, Stratton I, Holman R, Amanda I. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science*. 2001;101:671-679.
 24. Colhoun H, Betteridge J, Durrington P, Hitman G, Neil A, Livingston S, 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 *The Lancet*. 2004;364:685 - 696.
 25. Rashid M, Fuentes F. Obesity and the risk for cardiovascular disease. *Prev Cardiol*. 2003;6:42-47.
 26. Moreno J, Villaverde C, López de la Torre M, Sánchez M, Ramírez J. Efecto del índice de masa corporal en la estimación del riesgo cardiovascular, según los modelos de Framingham, REGICOR, DORICA y SCORE, en una muestra de pacientes remitidos por Atención Primaria a una consulta de endocrinología. *Rev Esp Obes*. 2006;4(6):346-353.
 27. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. *Obes Res* 1998;6:51S-209S.
 28. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. published online November 12, 2013.
 29. Seclen S, Leey A, Villena A, Herrera B, Penacho J, Carrasco A, et al. Prevalencia de obesidad, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial e Hipercolesterolemia como Factores de Riesgo Coronario y Cerebrovascular en Población adulta de la Costa, Sierra y Selva del Perú. *Acta Médica Peruana*. 1999;17(1):8-12.
 30. Medina-Lezama J, Morey OL, Zea H, Bolaños JF, Corrales F, Cuba C, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta de Arequipa Metropolitana: resultados del estudio PREVENCIÓN. *Rev Per Cardiol*. 2006;32:194-209.
 31. Cabrerizo L, Rubio MA, Ballesteros M, Moreno C. Complicaciones asociadas a la obesidad. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2008;14(3):156-162.
 32. Calderón R. Observaciones del síndrome metabólico. *Rev Per Cardiol*. 2004;30(2):102-110.
 33. Jacobs AK. Women and ischemic heart disease, revascularization and the gender gap. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(Suppl S):S63-65.
 34. Chang Kim H, Greenland P, Rossouw J, Manson J, Cochrane B, Lasser N, et al. Multimarker Prediction of Coronary Heart Disease Risk. The Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2080-2091.
 35. Daly C, Clemens F, López C. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113:490-8.
 36. Simon J, Rosolova H. Family history and independent risk factors for coronary heart disease, it is time to be practical. *Eur Heart Journ*. 2002;23:1637-1638.
 37. Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, et al. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:1250-5.
 38. Aubo C, Sentí M, Marrugat J, et al. Risk of myocardial infarction associated with Gln/arg 192 polymorphism in the human paraoxonasa gen and diabetes mellitus. The REGICOR Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21:33-8.
 39. Lizaraso F, Rivara C, Fujita R et al. Presencia del genotipo D/D de la enzima convertidora de angiotensina y del

- genotipo 235T del gen de angiotensinógeno como factor de riesgo para sufrir un evento coronario agudo. 2002; 15 (2): 61-120.
40. Lu Y, Boer J, Barsova R, et al. TGB1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: A meta-Analysis. *BMC Medical Genetics* 2012, 13-39.
41. Robert R, Stewart A. 9p21 and the genetic revolution for coronary artery disease. *Clinical Chemistry*. 2012; 58 (1): 104-112.
42. Schunkert H, Konig IR, Kathiresan S, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2011; 43(4):333-338.
43. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2011; 43(4):339-344.
44. Musunuru K, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010; 466:714-719
45. Simon J, Rosolova H. Family history and independent risk factors for coronary heart disease, it is time to be practical. *Eur Heart Journ*. 2002;23:1637-1638.

Tablas de Predicción del Riesgo Cardiovascular

Dr. Enrique Ruiz Mori
Dr. Aníbal Díaz Lazo

El término Riesgo es la probabilidad de que ocurra un determinado fenómeno, el cual puede ser predecible o incierto; en medicina se denomina Riesgo a la probabilidad que tiene un sujeto con ciertas características, expuesto a ciertas circunstancias en un determinado tiempo, de presentar un evento y se expresa en porcentajes.¹⁻⁴

En la población se encuentran individuos, familias o colectividades que presentan más posibilidades de sufrir algún evento de su salud (enfermedad, accidente o muerte prematura), lo cual condiciona a que sean sujetos vulnerables. La vulnerabilidad se determina por la presencia de ciertas características de tipo genético, ambiental o biológicas, que actuando aisladamente o interactuando entre ellas, desencadenan la presencia de un efecto favorable o no, surgiendo el concepto de “riesgo atribuible” que implica la proporción de todos los casos de una enfermedad que son atribuibles a un determinado factor de riesgo, por ejemplo hipertensión arterial y accidente cerebrovascular.

Se ha definido como “Factor de Riesgo” a una condición o característica (estilo de vida, características fisiológicas o bioquímicas, características personales) de un individuo que le predispone a la ocurrencia de una determinada enfermedad; mientras que un “Factor de Protección” sería un atributo o característica individual, que inhibe, reduce o atenúa la probabilidad de una enfermedad. En el campo cardiológico, el Dr. Thomas Royle Dawber, primer director del Estudio del Corazón de Framingham fue el que en 1961 empezó a usar el término “Factor de Riesgo” al identificar al tabaco, la hipertensión arterial y la dislipidemia como condiciones para desarrollar cardiopatía isquémica.

Un factor de riesgo desde el punto de vista epidemiológico es un predictor estadístico de una enfermedad y puede o no estar relacionado con el desarrollo de una enfermedad en un paciente o en un grupo poblacional. Para la Organización Mundial de la Salud un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

La utilidad de determinar un Factor de Riesgo es que puede ayudar en unos casos a que su presencia ayuda a "Predecir" un evento, o en otros casos a precisar una "Causalidad" de una enfermedad, o determinar una condición que puede "Prevenir" una afección.

Los factores de riesgo se pueden comportar de diferentes formas, así algunos pueden ser factores etiológicos (dislipidemia, hipertensión arterial) mientras que otros son sólo situaciones que asocian distintas anomalías fisiopatológicas que conducirán finalmente a la enfermedad coronaria (por ejemplo la obesidad o el síndrome metabólico).

Las características por las que a un determinado factor de riesgo se atribuye un papel etiológico son:

1. Presencia del factor antes del comienzo de la enfermedad.
2. Relación fuerte y ligada de su presencia con la enfermedad.
3. Predicción consistente en varios estudios con poblaciones diferentes.
4. Plausibilidad patogénica.

Los factores de riesgo cumplen papeles múltiples como iniciadores, promotores, potenciadores y precipitadores. En el caso de la aterosclerosis, los factores que lesionan o modifican la integridad del revestimiento endotelial de las arterias se pueden considerar como iniciadores; los promotores son aquellos que aumentan fundamentalmente los depósitos de lípidos en la pared arterial como la concentración elevada de LDL-Colesterol y una disminución del HDL-Colesterol. Por su parte, los potenciadores serían los factores como diabetes, hipertensión arterial que aceleran el proceso de la aterosclerosis y los factores precipitadores son los que desencadenan el evento clínico agudo, es decir el accidente de placa y

el consiguiente proceso de trombosis, en los denominados síndromes coronarios agudos, como son el exceso de tromboxano A₂, la disminución de prostaglandinas entre otros.

Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: Incluyen a la enfermedad coronaria isquémica (ECI), enfermedad arterial periférica (EAP), enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular renal y a la insuficiencia cardiaca congestiva. Este concepto se desarrolla a partir del Framingham Heart Study y a la fecha tiene total vigencia, aportando hasta la actualidad de nueva y valiosa información, se sigue investigando nuevos datos epidemiológicos a partir de esta población que ya está en la tercera generación en descendencia. En los últimos años, incluyen al deterioro cognoscitivo (demencia multi-infartos) como parte de la enfermedad cardiovascular.

Factores de riesgo de enfermedad coronaria: Incluye a la enfermedad coronaria estable (angina estable), a la isquemia silente, a la angina inestable, infarto agudo del miocardio sintomático o asintomático y a muerte por enfermedad coronaria.

Clasificación de los factores de riesgo coronario:

Se pueden dividir en previsible o imprevisible; controlables o no controlables, aunque la más utilizada es la de modificables y no modificables. También se dividen en factores de riesgo mayor y menor.

Factores de riesgo modificables: Son los siguientes:

- Tabaquismo
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Dislipidemia
- HDL < 35 mg/dL

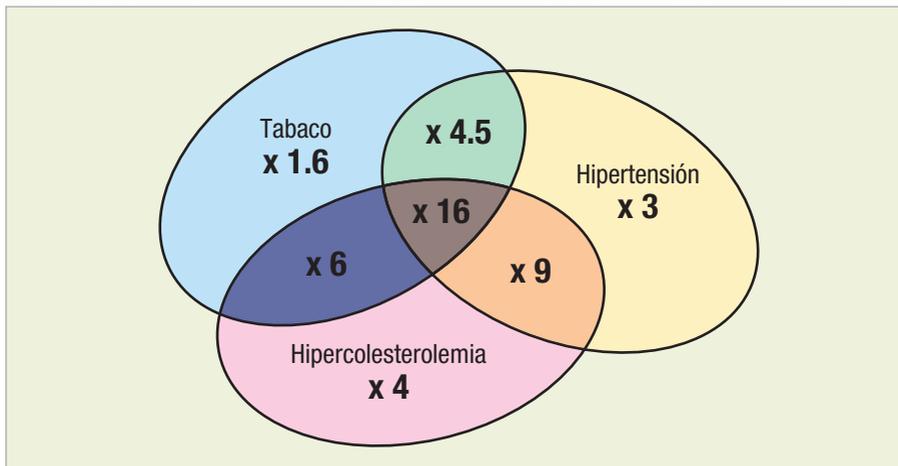


Figura 1. Potenciación del Riesgo Cardiovascular por combinación de los FRCV.

- Sedentarismo
- Obesidad (IMC > 30 kg/m²)

Factores de riesgo no modificables: Se encuentran:

- Edad: Hombres > 45 años
Mujeres > 55 años
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
Hombres < 55 años y Mujeres < 65 años
- Género: El riesgo del hombre es el doble del de la mujer, hasta la menopausia en que se igualan.

Factores de riesgo emergentes: Son los que últimamente se están evaluando como factor de riesgo:

- Lipídicos: Hipertrigliceridemia.
Lipoproteína (a).
LDL pequeño y denso.
Apolipoproteína B, A-1.
- No lipídicos: Homocisteína sérica elevada.
Marcadores inflamatorios: Proteína C reactiva ultrasensible.
Inhibidor del Activador del Plasminógeno 1 (PAI-1).
Rigidez vascular.

Importancia de la estratificación del riesgo:

Los pacientes generalmente no tienen un sólo factor de riesgo; por el contrario, tienen varios, los cuales interactúan unos con otros generando no una suma de efectos, sino más bien una potenciación en el resultado final (Figura 1). La enfermedad cardiovascular es de naturaleza multifactorial.

La verdadera utilidad de determinar el riesgo de un paciente, no estriba en la “predicción individual del riesgo cardiovascular”, sino en la comparación de poblaciones y en la selección de grupos de pacientes en función de su riesgo promedio absoluto o en el mejor de los casos en la discriminación “grosera” entre pacientes de riesgo alto y de riesgo bajo.

Determinar el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes es fundamental para su valoración integral, ya que de esta manera se establecen actitudes terapéuticas según el nivel de riesgo. Es necesario categorizar a los pacientes y otorgar una atención diferenciada según corresponda al nivel de riesgo de cada individuo.

Las diversas enfermedades cardiovasculares pueden y deben prevenirse en la población si se toma en cuenta que:

- Es la principal causa de muerte prematura o de discapacidad en el mundo occidental.
- El sustrato fisiopatológico es la aterosclerosis que se desarrolla silente a lo largo de muchos años y se manifiesta cuando el proceso está avanzado.
- Las complicaciones de la enfermedad cardiovascular (el infarto al miocardio, el accidente cerebrovascular o la muerte súbita) ocurren con mucha frecuencia antes que los pacientes puedan acceder a los tratamientos y procedimientos propios de un centro de atención médica y lo que puede salvar a este paciente es la prevención.
- La frecuencia cada vez mayor de la enfermedad cardiovascular está explicada por los modernos hábitos de vida (sedentarismo, obesidad, estrés, etc.) así como también por los factores de riesgo.
- La modificación de estos factores de riesgo han demostrado científicamente la reducción de la morbi-mortalidad.

RIESGO ABSOLUTO

El riesgo absoluto (RA) es la proporción de sujetos de una población que presentan cierta condición a desarrollar en este caso una enfermedad en un periodo determinado de tiempo (generalmente en diez años). Si se considera a una población que no ha presentado episodios previos, se denomina prevención primaria y si se considera a la población con episodio previo se evalúa el riesgo en prevención secundaria.

El riesgo coronario absoluto se relaciona con los diversos factores de riesgo en forma global

y más bien se relaciona débilmente con factores de riesgo en forma aislada.

Existe un riesgo basal, que está compuesto por los factores de edad, herencia, factores genéticos y el género; este riesgo no es modificable. Existe otra categoría de riesgo que es el adquirido, en donde se considera los niveles de colesterol, hipertensión arterial, tabaquismo y diabetes mellitus, este riesgo es modificable.

Cuando se menciona que el riesgo de enfermedad coronaria a diez años es del 10%, significa que de cada cien sujetos de una población determinada, diez presentarán un evento coronario en los próximos diez años; lo que no se puede precisar es quiénes serán esas diez personas.

RIESGO RELATIVO

El riesgo relativo (RR) es el cociente entre el riesgo de un sujeto (o un grupo dado) y el riesgo de otro sujeto (o grupo) tomado como referencia o basal. El riesgo relativo representa la razón de la incidencia en una población expuesta dividida por la incidencia de la población no expuesta. Un sujeto que tiene un riesgo relativo de 5, significa que ese sujeto tiene cinco veces más riesgo que otro sujeto de la misma edad y sexo pero sin factores de riesgo (control o basal) de desarrollar un evento.

Reducción absoluta del riesgo: La reducción absoluta del riesgo (RAR) es la diferencia de los valores cuando se corrigen determinados factores de riesgo modificables. Un sujeto hipertenso que tiene un riesgo cardiovascular del 15% y luego cuando controla la presión arterial su riesgo fuese del orden del 12%, tendrá una reducción absoluta del riesgo de 3%.

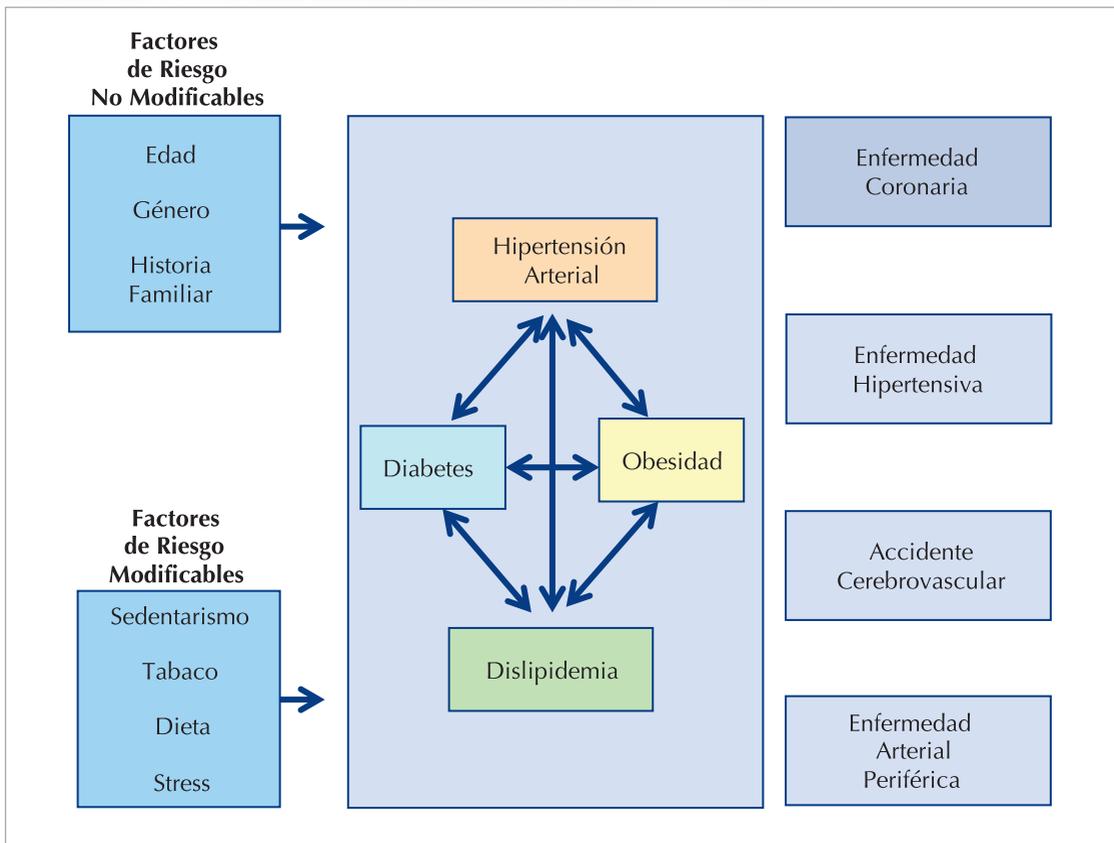


Figura 2. Factores de Riesgo y su relación con las enfermedades cardiovasculares.

Reducción relativa del riesgo: La reducción relativa del riesgo (RRR) está dado por la relación entre la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el riesgo absoluto inicial. En el caso anterior será de 20%.

$$RRR = 3\% / 15\% = 0,2 = 20\%.$$

ESCALAS DE MEDIDA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

- Las escalas para cuantificar el riesgo cardiovascular pueden ser agrupadas en dos categorías:

- Las escalas cualitativas, en donde se divide en cuatro grupos, bajo, mediano, alto y muy alto riesgo; y
- Las escalas cuantitativas que proporcionan una cifra o valor 10% o 18%.

Muy alto riesgo. Son las personas con: Enfermedad vascular establecida más uno o más de lo siguientes factores:

- Múltiples factores de riesgo mayor (por ejemplo diabetes).
- Severo y pobre control de factor de riesgo (por ejemplo tabaco).

Tabla 1. Cálculo del Riesgo Relativo.

	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	a	b	a + b
No expuestos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{le}{lo} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

- Múltiples factores de riesgo como el síndrome metabólico.

Alto riesgo. Son las personas con:

- Enfermedad coronaria establecida.
- Enfermedad aterosclerótica no coronaria: Enfermedad arterial periférica, estenosis renal o carotídeo, aneurisma aórtico.
- Diabetes mellitus (riesgo global 20-25%).
- Dislipidemias genéticas aterogénicas.
- Riesgo global > 20% a 10 años.

Moderado riesgo. Son las personas con:

- > 2 factores de riesgo:
 - Riesgo global a 10 años: 10 al 20% (moderadamente alto), o
 - Riesgo global a 10 años: < 10% (moderado).

Bajo riesgo. Son las personas con:

- Ningún o 1 factor de riesgo.
- Riesgo global < 10% a 10 años.

¿CÓMO SE MIDE EL RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL?

Los sistemas de valoración del riesgo global se inician con el estudio Framingham en los Estados Unidos, para luego desarrollarse el proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation-2003)⁵⁻⁷ que se aplica en Europa, o el

QRISK en Reino Unido o el estudio PROCAM para la población alemana (Münster),⁸ tratando de establecer el mejor score de riesgo para sus respectivas poblaciones con las características propias de sus regiones.

El estudio Framingham, que es el que inicia la investigación epidemiológica cardiovascular, ha permitido desarrollar modelos predictivos matemáticos, conocidos como funciones de estimación de riesgo de salud, que relacionan los factores de riesgo medidos entre individuos libres de enfermedad con aquellos que tienen la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Hay varias tablas del estudio de Framingham, así se tiene:

- Clásica de Anderson (1991): Toma en cuenta a las siguientes variables: edad, sexo, tabaco, diabetes, colesterol total, HDL-C, presión arterial sistólica e hipertrofia ventricular izquierda.⁹
- Categorías de Wilson (1997) y Grundy (1999): Adaptada del proceso de riesgo vascular que incluye sexo, edad, colesterol total o LDL-C, HDL-C, presión arterial sistólica y diastólica, diabetes y tabaquismo.
- Las nuevas tablas D'Agostino (2000): En donde hay tablas para prevención primaria y otras para prevención secundaria. El ries-

go es a corto plazo (de uno a cuatro años); incluye nuevas variables como: triglicéridos, alcohol y menopausia.¹⁰

- Framingham General 2008: este algoritmo permite en hombres y mujeres entre 30 y 75 años de edad, sin evidencia de enfermedad cardiovascular clínica, calcular la probabilidad de un primer evento cardiovascular, a diferencia del Framingham Clásico, el cual sólo permite calcular eventos coronarios, este nuevo sistema permite calcular el riesgo combinado de eventos como los arteriales coronarios, arteriales periféricos e insuficiencia cardíaca.³
- Tablas del Tercer Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol del 2001: ATP III. Las variables son: Edad, sexo, tabaco, colesterol total, HDL-C y presión arterial sistólica.¹¹
- La Guía del ACC/AHA 2013: cuyas fórmulas derivan de los estudios ARIC, CHS, CARDIA y las cohortes de Framingham. Se puede aplicar en poblaciones afro-americanas no hispanícos y blancos no hispanícos, entre los 40 a 79 años; aunque no se ha diseñado para tal fin, los cálculos se pueden extrapolar a otras poblaciones como de Europa o Latinoamérica. El riesgo a 10 años que se evalúa es evitar un primer evento de "Enfermedad Aterosclerótica Cardiovascular", que incluye infarto miocárdico no fatal o muerte por enfermedad coronaria o un accidente cerebrovascular fatal o no.¹²

La equivalencia aproximada entre los distintos Riesgos es multiplicar por 1.5 el riesgo de desarrollar un infarto y se obtendrá el Riesgo Coronario, y si éste se multiplica por 1.4 se obtendrá el riesgo Cardiovascular.¹³

Basado en los datos provenientes de Framingham se han desarrollado y validado diversas

escalas para calcular el riesgo cardiovascular como son:

- Medición del riesgo cardiovascular usando las ecuaciones derivadas de múltiples factores de riesgo de la American Heart Association y el American College of Cardiology.
- Tablas del PROCAM.
- Tablas del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol: ATP I, II y III.
- SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).
- ASSIGN Score de la Universidad de Dundee (Escocia).
- QRISK de Reino Unido.
- Cuore Risk de Italia.

Bibliografía

1. Ruiz A, Gómez-Restrepo C, Londoño D. *Investigación clínica: epidemiología clínica aplicada*. Centro Editorial Javeriano. Colombia. 2001.
2. Guzmán S, Roselló M. *Riesgo cardiovascular global en la población adulta del área urbana del Cantón Central de Cartago, Costa Rica*. *Rev Costarr Cardiol*. 2006;8:11-17.
3. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. *General Cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. *Circulation*. 2008;117:743-753.
4. Lloyd-Jones D. *Cardiovascular risk prediction. Basic concepts, current status and future directions*. *Circulation*. 2010;121:1768-1777.
5. Alcocer L, Lozada O, Fanghanel G, Sánchez-Reyes L, Campos-Franco E. *Estratificación del riesgo cardiovascular global. Comparación de los métodos Framingham y SCORE en población mexicana del estudio PRIT*. *Cir Cir*. 2011;79:168-174.
6. Baena-Diez JM, del Val García JL, Salas L, Sánchez R, Altes E, Deixens B, et al. *Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del Riesgo Cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de Salud de Barcelona*. *Rev Esp Salud Publica* 2005;79:543-564.

7. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
8. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation*. 2002;105:310-315.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
10. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA*. 2001;286:180-187.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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, or ATP III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
12. Goff D, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino R, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. published online November 12, 2013.
13. Maiques Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar? *Aten Primaria*. 2003;32:586-589.

Estimación del Riesgo Cardiovascular

Importancia y Aplicación Clínica

De Framingham 1961 a la Ecuación Poblacional Conjunta 2013

Dr. Enrique C. Morales Villegas

“La ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia. Sin embargo, la existencia de evidencia, es contundencia”

INTRODUCCIÓN

En la Medicina Cardiovascular, la tendencia de este siglo está evolucionando de la Medicina Paliativa enfocada al individuo de alto riesgo y/o con enfermedad cardiovascular, hacia la Medicina Preventiva. La Medicina Cardiovascular de hoy es un abanico que debería iniciar con la Cardiología Preventiva Primordial y concluir con la Rehabilitación Cardiovascular. Así mismo, existen dos grandes líneas de acción médica, la línea de acción personal propia del Médico Clínico frente a su consultante, y la línea de acción poblacional propia del Epidemiólogo frente a una población en riesgo epidémico de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

En este capítulo nos centraremos en la Estratificación del Riesgo Cardiovascular (ERCV)

como la mejor táctica que el Médico Clínico tiene para construir una estrategia orientada a reducir en sus consultantes la probabilidad de un evento cardiovascular. Este capítulo emerge en un momento privilegiado, un momento en el cuál se han publicado nuevas guías de estratificación del riesgo cardiovascular y de tratamiento de la hipercolesterolemia para la prevención de enfermedades cardiovasculares asociadas a la aterosclerosis, estas guías nos permiten apreciar la evolución de la evidencia científica, desde la publicación del primer reporte Framingham en 1961, hasta la publicación de las dos guías referidas en noviembre del 2013.

Antes de iniciar nuestro capítulo, vale la pena repasar algunas ideas sobre el concepto de Salud Cardiovascular Ideal, concepto acuñado en el año 2010 por la Asociación Americana de Corazón (AHA). Esta idea de tipo motivacional

tiene el propósito de comunicar a la población cual es el perfil ideal de salud cardiovascular y reorientar en una forma propositiva el concepto de riesgo cardiovascular. Ambos conceptos persiguen el mismo fin, motivar a las poblaciones civil y médica acerca de la imperiosa necesidad de ir en búsqueda de una mejor salud cardiovascular alrededor del orbe. El perfil ideal de salud cardiovascular propuesto por la AHA está integrado por siete características, cuatro son conductas de vida y tres son variables biológicas, dos metabólicas y una hemodinámica.

Específicamente, un individuo con una Salud Cardiovascular Ideal es aquel sin historia de hábito tabáquico al menos durante el año previo a la evaluación, con un IMC < 25kg/m² (en niños y adolescentes < percentil 85), que practica actividad física moderada al menos 30 minutos o intensa al menos 15 minutos cinco días a la semana y consume una dieta sana. Lo anterior en conjunto con un nivel de colesterol total < 200mg/dl, glucosa de ayuno < 100 g/dl y tensión arterial < 120/80mmHg, todos ellos sin tratamiento.

Sin embargo, en nuestra era, en niños, adolescentes y adultos, la Salud Cardiovascular Ideal es una utopía. En el 2012, Laitinen¹ y colaboradores en el estudio Young Finns publicaron que entre 856 niños-adolescentes de 12 a 18 años de edad, ninguno tuvo las 7 características de Salud Cardiovascular Ideal, 2.1% tuvieron 6 y 13.4% tuvieron 5 características, en el 84.5% restante, la salud cardiovascular fue regular o mala (4 o menos variables). En el seguimiento de 21 años de esta cohorte de niños-adolescentes se documentó en la edad adulta la relación inversa entre salud cardiovascular en la infancia-adolescencia y la incidencia de hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico, dislipidemia y aterosclerosis subclínica evaluada por el grosor de la íntima media carotídea (Figura 1). En el 2013, Pahkala y colaboradores en el estudio STRIP² publicaron que en una cohorte de 300 adolescentes estudiados a los 15, 17 y 19 años de edad, ninguno tuvo las 7 características de Salud Cardiovascular Ideal en ninguna de las 3 evaluaciones y 60.2%, 45.5% y 34.2% tuvieron 5 o 6 variables a los 15, 17 y 19 años de edad respectivamente. En este estudio, la mitad de la cohorte recibió

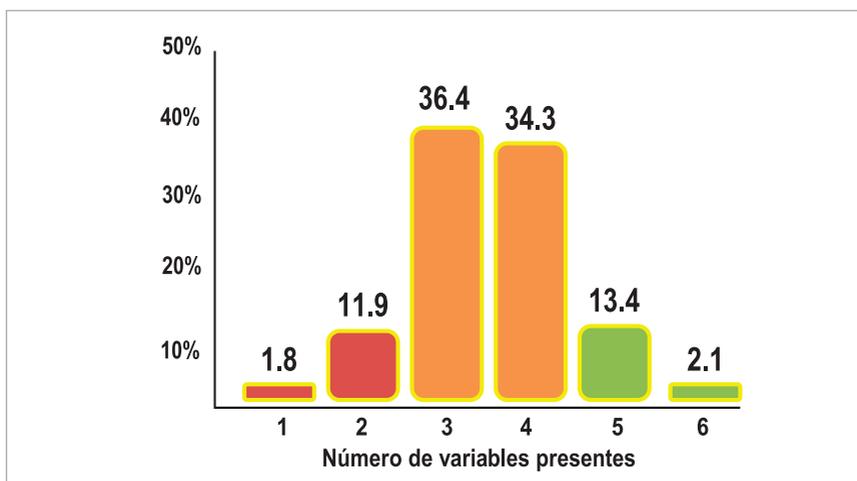


Figura 1. Estudio Young Finns.

desde su infancia una orientación sobre dieta baja en grasas saturadas; en este subgrupo de intervención conductual, la probabilidad de un estado de salud cardiovascular malo (3 o menos variables) fue 35% menor comparado con el subgrupo que no recibió intervención. Así mismo se documentó una relación directamente proporcional entre salud cardiovascular mala y el grosor de la íntima media aórtica e inversamente proporcional entre aquella y la elasticidad vascular. En el 2013, Shay y colaboradores³ en la cohorte NHANES 2005-2010 publicaron que entre 4,673 niños-adolescentes de 12 a 19 años de edad, representativos de 33.2 millones de niños-adolescentes en Estados Unidos, ninguno tuvo las 7 características de Salud Cardiovascular Ideal y sólo 45% y 50% de hombres y mujeres respectivamente tuvieron 5 o 6 características del constructo, en el otro 55% de hombres y 50% de mujeres la salud cardiovascular fue regular o mala (0 a 4 variables).

En población adulta, los hallazgos confirman el continuo cronológico entre la pérdida de la salud cardiovascular, la aterosclerosis subclínica y las enfermedades cardiovasculares. Bambs y colaboradores,^{4,5} en población adulta caucásica con edad promedio de 59 años, documentaron que sólo 0.1%, es decir 1 de cada 1000 individuos reúne las 7 características del perfil de Salud Cardiovascular Ideal y menos de 10% reúnen de 5-6 características. En otras palabras, al menos 90% de los individuos adultos tienen estados de salud cardiovascular regulares o malos. En el mismo orden de ideas, se publicó el análisis de 14,515 individuos ≥ 20 años de edad incluidos en la cohorte NHANES 2003-2008,⁶ divididos por estratos de 20-39 años, 40-64 años y ≥ 65 años de edad. En esta encuesta, utilizando el concepto de Salud Cardiovascular Ideal de la AHA, se demostró que menos de 1%

de los individuos tenía una Salud Cardiovascular Ideal, con una reducción en el número de conductas de vida y variables biológicas ideales en relación directa con el incremento de edad (a mayor edad, menos salud cardiovascular). En orden de frecuencia las variables conductuales presentes fueron: tabaquismo negativo, actividad física, IMC $< 25\text{kg/m}^2$ y dieta sana; y en el mismo orden las variables biológicas encontradas fueron: glucosa $< 100\text{mg}$, colesterol total $< 200\text{mg/dl}$ y presión arterial $< 120/80\text{mmHg}$. Ford,⁷ en el análisis de 7,622 individuos ≥ 20 años de edad incluidos en la cohorte NHANES 1999-2002 y su correlación con la mortalidad de dicha cohorte en el 2006, demostró la relación inversa y significativa entre el número de conductas de vida y variables biológicas ideales con la mortalidad cardiovascular. Comparando individuos con ≥ 5 variables óptimas, aquellos con 0 variables óptimas tuvieron un incremento en el riesgo de mortalidad cardiovascular de 88% y de mortalidad total de 78%.⁸ Este hallazgo se replica en otros estudios como el estudio NOMAS (The Northern Manhattan Study) en el cual independientemente de la etnia (blancos, negros o hispánicos), el número de variables de salud cardiovascular tuvo una relación inversa con la incidencia de enfermedad cardiovascular (Figura 2).

De acuerdo a la extensa evidencia presentada y siendo universal el pobre estado de salud cardiovascular de la población infantil, adolescente y adulta, desde un enfoque clínico, el cálculo individualizado del riesgo cardiovascular y su manejo con modificaciones conductuales más el empleo científico (basado en evidencia de eficacia, seguridad, tolerancia, adherencia y costo/eficiencia) de fármacos para la optimización de lípidos, glucosa y presión arterial se plantean como la mejor táctica y estrategia,

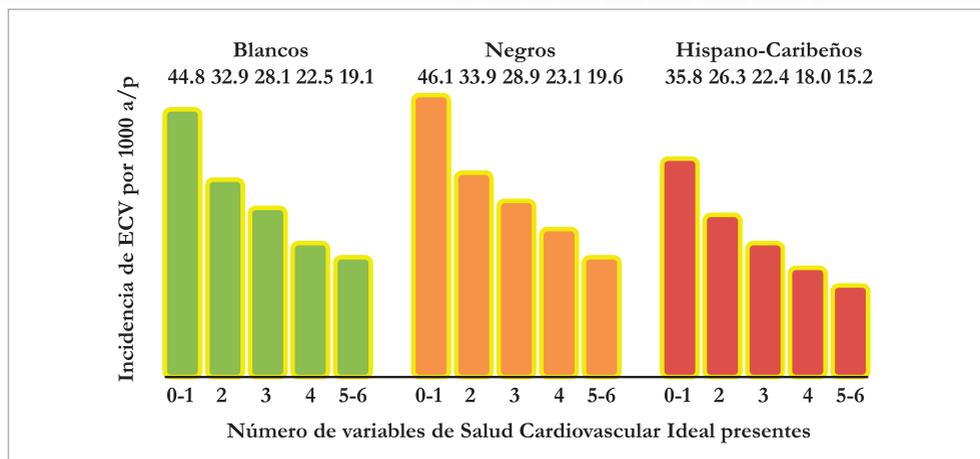


Figura 2. Estudio NOMAS.

que como Médicos Clínicos, podemos adoptar para atenuar el grave impacto de nuestro ominoso perfil de riesgo cardiovascular. Estas iniciativas son la justificación de este capítulo.⁹

FACTORES DE RIESGO, BIOMARCADORES Y BIOIMÁGENES

En ausencia de un perfil ideal de salud cardiovascular en el 99% de los individuos adultos, la ERCV es una tarea obligada para cualquier Médico Clínico. Antes de presentar los métodos para cumplir con dicha tarea, es importante revisar los conceptos vigentes sobre los factores de riesgo cardiovascular, biomarcadores, bioimágenes y el valor predictor de enfermedad cardiovascular de todos ellos.

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Se considera a la triada, hipercolesterolemia, hipertensión arterial e hiperglucemia (Hx3) como los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial aterosclerosa, siendo la hipercolesterolemia-LDL el eje etiopatogénico y los otros dos modulado-

res sinérgicos. La activación y/o la disfunción endotelio-vascular provocadas por los factores referidos, pueden ser documentadas por la positividad de los biomarcadores de inflamación y/o disfunción endotelial, reflejo del “switch off-on” en el status endotelio-vascular, de uno de reposo hacia otro activado por los FRCV. La evolución de daño funcional hacia daño endotelio-vascular estructural, caracteriza a las diferentes etapas de la aterosclerosis; ella podría cursar subclínica durante toda la vida de un individuo, pero también podría detectarse por métodos de imagen o bioimágenes antes de alcanzar el horizonte clínico, o bien alcanzar éste y dar alguna manifestación clínica aguda como un síndrome isquémico coronario agudo por aterotrombosis o crónico como angor pectoris por estenosis arterial hemodinámicamente significativa.

Dado que la edad de un individuo es un indicador del tiempo de exposición a los FRCV con una susceptibilidad modulada por la herencia, el género y el medio ambiente, resulta lógico que estas últimas y el tabaquismo sean junto con la triada Hx3 los siete FRCV principales o

clásicos. El método Framingham y su derivado Framingham General 2008¹⁰ basado en los siete FRCV referidos, serán analizados en este capítulo.

El 12 de noviembre del 2013 fue dada a conocer la nueva guía conjunta ACC/AHA¹¹ para la valoración del riesgo cardiovascular, esta nueva guía que desarrolló un nuevo algoritmo electrónico basado en cohortes poblacionales más contemporáneas, también será analizado en este capítulo.

Biomarcadores y bioimágenes. Se define a un biomarcador, incluyendo a las bioimágenes, como una característica que es posible medir objetivamente y que representa un proceso fisiológico o patológico, o bien la respuesta a una intervención terapéutica farmacológica o de otra índole. En la estimación del Riesgo Cardiovascular, los biomarcadores y las bioimágenes son un complemento, nunca sustituto de los FRCV clásicos. El poder de discriminación ≥ 0.75 de los métodos de predicción que incluyen en un puntaje total la suma del valor predictor de género, edad, tabaquismo, cifras de colesterol, tensión arterial y glucosa, hasta hoy no ha sido mejorado por algún biomarcador o bioimagen aislados, ni por métodos de marcadores múltiples. En el año 2009, el “US Preventive Services Task Force”¹² concluyó que la evidencia actual es insuficiente para sustentar que el balance beneficio/riesgo de los nuevos biomarcadores y/o bioimágenes pueda justificar su empleo sobre el uso de los métodos fundados en los FRCV clásicos. La indicación actual de los biomarcadores y/o bioimágenes en la ERCV, será tratada en este capítulo, con énfasis en su utilización para la ERCV en el individuo asintomático, basada en la guía conjunta AHA/ACC para la valoración del riesgo cardiovascular en el individuo asintomático,

publicada en el 2010,¹³ y en la ya referida nueva guía conjunta 2013 ACC/AHA para la valoración del riesgo cardiovascular.

Valor predictivo de FRCV, biomarcadores y bioimágenes:¹⁴⁻¹⁹ La estadística médica actual aplicada a la estimación del riesgo cardiovascular tiene una alta exigencia para la validación de un nuevo biomarcador, bioimagen o método (algoritmo) para la predicción de enfermedad cardiovascular. Dado que métodos como Framingham, iniciado en 1961 por William Kannel, validado y perfeccionado a los largo de 50 años y tres generaciones, han sido la piedra angular en la predicción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, los nuevos biomarcadores, bioimágenes y/o métodos de predicción tienen que demostrar superioridad o al menos optimización sobre el desempeño de los métodos “clásicos”. Para cumplir lo anterior los biomarcadores, bioimágenes o algoritmos propuestos deben reunir los siguientes requisitos: prueba de concepto; validación prospectiva; valor incremental basado en su poder de discriminación, calibración y reclasificación, utilidad clínico-terapéutica y balance costo/eficiencia.

De las características previas, aquellas que definen el valor incremental: discriminación, calibración y reclasificación son las más importantes. **La discriminación** se refiere a la capacidad de un biomarcador, bioimagen y/o algoritmo para predecir dentro de una población con niveles de riesgo diferentes, quienes desarrollarán una enfermedad cardiovascular (sensibilidad) y quienes no lo harán (especificidad). Un valor de 1.0 en el modelo estadístico C, corresponde a una prueba con una discriminación perfecta o de 100%; un valor de 0.5 corresponde a una prueba con una discriminación equivalente a un “volado

o cara-sello” es decir 50%. El método de Framingham basado en los siete FRCV clásicos posee un valor de discriminación promedio de 0.75, es decir discrimina correctamente en un 75% de las ocasiones quien, en una población con diferentes niveles de riesgo, cursará con la enfermedad y quién no. Por lo tanto un nuevo biomarcador, bioimagen u algoritmo de predicción, al menos debe tener una discriminación de 0.75 o bien incrementar significativamente (> 0.05) la discriminación del método de referencia. **La calibración** se refiere a la capacidad de un biomarcador, bioimagen y/o algoritmo para comprobar que el número de casos observados de una enfermedad en una población con diferentes niveles de riesgo, es igual al número de casos pronosticados. Una calibración es adecuada cuando el valor de la P en el modelo estadístico de Hosmer-Lomeshow es > 0.05 ; este valor implica que no existe una diferencia significativa entre los casos de la enfermedad pronosticados y los casos observados. Un modelo de predicción puede ser recalibrado para una población diferente a la que le dio origen; para ello es necesario conocer la prevalencia de los FRCV y de enfermedad cardiovascular en la población índice. **La reclasificación** se refiere a la capacidad de un biomarcador, bioimagen y/o algoritmo para mover a un individuo o una población

de un nivel de riesgo dado hacia otro nivel; la reclasificación puede ser hacia arriba o hacia abajo, es decir hacia niveles de riesgo superior o inferior que el originalmente establecido. Puesto que es importante comprobar que el caso reclasificado efectivamente tuvo el comportamiento del nivel de riesgo reclasificado, Michael Pencina ha propuesto el empleo del Índice de Reclasificación Neta o NRI, el cual indica el cociente de los casos bien reclasificados entre los casos mal reclasificados; en este sentido un valor de 0 equivale a una reclasificación mala, en la cual el número de casos bien reclasificados es igual al número de casos mal reclasificados. A mayor numerador sobre denominador el NRI será mejor, un valor mínimo aceptable para este cociente es de 10.

De esta forma un nuevo biomarcador, bioimagen y/o algoritmo de predicción de enfermedad cardiovascular debe tener con la enfermedad en cuestión: asociación etiopatogénica o prueba de concepto; asociación epidemiológica o validación prospectiva; valor incremental basado en su poder de discriminación, calibración y reclasificación e idealmente demostración de modificar favorablemente el curso clínico-terapéutico así como el balance costo/eficiencia en el diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1. Características requeridas para la adopción de un nuevo Biomarcador-Bioimagen.

Característica	Concepto
1.- Prueba de concepto	Correlación etio, fisio y anatomopatológica
2.- Validación prospectiva	Correlación entre el biomarcador y los eventos clínicos
3.- Valor incremental	Capacidad de incrementar el valor predictor
a) Discriminación	Predecir casos verdaderos positivos y verdaderos negativos
b) Calibración	Predecir casos a observar
c) Reclasificación	Mover con certeza casos de un nivel de riesgo a otro
4.- Utilidad clínico-terapéutica	La aplicación impacta en la incidencia de eventos clínicos
5.- Balance costo/eficiencia	Balance favorable incluyendo los costos derivados

ESTRATIFICACIÓN BÁSICA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR (EbRCV)

La elaboración de sistemas para predecir eventos cardiovasculares, como el de Framingham nacido en 1961 y basado en la incorporación y ponderación del valor predictivo de variables inmutables como edad y género, y otras mutables susceptibles de tratamiento como hipercolesterolemia, hipertensión arterial, hiper glucemia (Hx3) y tabaquismo, nos han dado el potencial de calcular el riesgo cardiovascular “per se”, tratar a los factores que lo determinan y en consecuencia cumplir el objetivo de disminuir la probabilidad estadística de un evento cardiovascular fatal y/o invalidante.^{10,20,21}

Antes de revisar los diferentes métodos de Estratificación básica del Riesgo Cardiovascular (EbRCV), es importante resaltar que en un escenario como el consultorio médico, se han de tener en cuenta las siguientes premisas.

Premisa 1. Independientemente de su condición clínica y/o motivo de consulta médica, la primera posibilidad de enfermedad y/o muerte en cualquier individuo adulto es la secundaria a patología cardiovascular. Por ejemplo, en México en el año 2009 murieron 189,000 mexicanos (1 cada 180 segundos), por diabetes mellitus y/o enfermedad cardiovascular. Muchas de esas muertes pudieron haberse prevenido si el riesgo cardiovascular se hubiera evaluado, tratado y controlado 10, 20 o probablemente 30 años antes de convertirse en una enfermedad cardiovascular.

Premisa 2. El individuo con una enfermedad cardiovascular conocida y/o síntomas o signos cardiovasculares es un sujeto de riesgo alto con una probabilidad estadística superior al 2% anual de un nuevo evento y/o muerte

cardiovascular. En este escenario más allá de estratificar, importa tratar intensamente todos los FRCV modificables y la enfermedad cardiovascular “per se” de acuerdo a las guías terapéuticas vigentes.

Premisa 3. El individuo ≥ 20 años de edad, hombre o mujer, sin conocimiento de una enfermedad cardiovascular, asintomático y/o asignológico cardiovascular es el prototipo en quien la EbRCV tiene su mayor importancia e impacto. En México el 50% de la población adulta está incluida entre los 20 y 35 años de edad. En este tipo de individuos, una vez calculado el riesgo cardiovascular, surgen varias posibilidades:

- El riesgo cardiovascular estimado es bajo. Generalmente no se requiere ningún otro estudio, una evaluación anual y un estilo sano de vida son suficientes. Michael Pencina propone en este subgrupo de individuos, realizar el cálculo del riesgo a 30 años (ver adelante).
- El riesgo cardiovascular es intermedio. En este subgrupo, la recopilación de una historia familiar completa y la realización de biomarcadores como la PCR y/o bioimágenes como el Índice de Calcio Coronario (ICC) o el Índice Tobillo Braquial (ITB), nos permitirá reclasificar hacia el riesgo alto “reclasificación hacia arriba” en promedio a 15-20% de individuos con la denominada estratificación avanzada del riesgo cardiovascular (EaRCV) basada en el empleo de biomarcadores y/o bioimágenes complementarias a la EbRCV.
- El riesgo cardiovascular es alto o $\geq 2.0\%$. No se requiere ningún otro estudio como biomarcadores y/o bioimágenes, el foco se dirigirá al tratamiento óptimo de los FRCV. En el tratamiento de los FRCV se dará prioridad a

aquellos factores con asociación causal, evidencia de beneficio terapéutico y relación beneficio/costo positiva, entre ellos tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión arterial e hiperglucemia.

ESTIMACIÓN DEL RCV A MEDIANO PLAZO (10 AÑOS).²²⁻²⁷

Framingham Clásico. Sin negar la relevancia de diversos algoritmos para el cálculo del riesgo cardiovascular, entre ellos: el PROCAM, la guía Británica-Neo Zelanda, los del Reino Unido, QRISK y ASSIGN y el SCORE ampliamente validado en Europa y recomendado por las Guías ESC-EAS para la ERCV, el método Framingham en sus diferentes versiones, incluyendo la más reciente del 2008, integró la cohorte con mayor seguimiento, validación, “tecnología” estadística y calibración para la etnia hispana, por ello fue utilizada como el “gold standard” durante varios decenios, si bien ahora es sustituida por la guía conjunta 2013 ACC/AHA para la valoración del riesgo cardiovascular.

Basado en modelos estadísticos de regresión multivariable, los investigadores del proyecto Framingham, originalmente seleccionaron entre más de dos centenas, a las variables que tenían una mayor asociación positiva con la incidencia de un primer evento cardiovascular coronario: angor pectoris, infarto miocárdico y/o muerte cardiovascular. Las variables seleccionadas por su “peso predictor” fueron género y edad como variables inmutables o no susceptibles de tratamiento, y como variables mutables, por ende susceptibles de tratamiento: colesterol total, HDL-Colesterol, tensión arterial sistólica, diabetes mellitus y tabaquismo. Este esquema de predicción de un primer evento clínico cardiovascular, en individuos sin evi-

dencia de enfermedad cardiovascular clínica, es susceptible de calibración de acuerdo a la prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en una población dada.

Algunos aspectos son importantes para entender la trascendencia de los sistemas de predicción de eventos cardiovasculares.

- a) Estos sistemas predicen un evento cardiovascular, no la magnitud de la aterosclerosis. La predicción de aterosclerosis es denominada predicción diagnóstica y debe diferenciarse de la predicción de eventos cardiovasculares “Aterosclerosis vemos, eventos no sabemos”.
- b) El nivel de riesgo cardiovascular, indica la magnitud necesaria de la intervención sobre los FRCV con el fin de reducir el riesgo de un evento cardiovascular clínico. En su esencia la ERCV está enfocada al tratamiento óptimo de los FRCV, no a la indicación de estudios intervencionistas.
- c) El tratamiento y la optimización y/o erradicación de las variables mutables como: colesterol total y/o LDL-Colesterol, HDL-Colesterol, tensión arterial, glucemia y tabaco, es hasta hoy nuestra mejor estrategia para reducir la carga global de enfermedad cardiovascular y brindar una vida más larga y de mayor calidad a los individuos.

Framingham General 2008. Ralph D’ Agostino a la cabeza del equipo Framingham¹⁰, publicó en febrero del 2008, el método llamado Framingham General. Este método fue validado en hombres y mujeres entre 30 y 75 años de edad, sin evidencia de enfermedad cardiovascular clínica y utilizó las mismas siete variables del Framingham Clásico. Las ventajas de la versión 2008 sobre la 1998 fueron las siguientes:

1. A diferencia de la versión Framingham 1998, la cual permitió predecir sólo eventos

coronarios, este método permitió calcular el riesgo general de eventos cardiovasculares, incluyendo: arteriales coronarios, arteriales carótideo-vertebrales, arteriales periféricos e insuficiencia cardíaca. Sin duda este fue un avance, ya que un Médico Clínico y su consultante desean saber el riesgo de cualquier evento cardiovascular mayor, no sólo el riesgo de un evento coronario.

2. En conjunto con el cálculo del nivel de riesgo absoluto, también fue posible calcular la edad cardiovascular de un individuo. El concepto de edad cardiovascular tiene gran implicación en la sensibilización del consultante ante su nivel de riesgo cardiovascular. En otras palabras, comentarle a una mujer de 60 años de edad que su riesgo cardiovascular a 10 años es de 10% o 1% por año, puede ser subjetivo y poco intuitivo. Por el contrario decirle que la edad calculada de su sistema cardiovascular es de 75 años, cuando su edad cronológica es 15 años menor, es más objetivo, tiene un mayor impacto emocional, y por lo tanto será más sencillo para el Médico Clínico inducir cambios conductuales favorables, incluyendo la adherencia al tratamiento.
3. Fue factible calcular el riesgo cardiovascular general sin parámetros de laboratorio, sustituyendo Colesterol Total y el HDL-Colesterol por el índice de masa corporal (IMC).²⁸ Esta última aproximación en el cálculo del riesgo cardiovascular no se recomienda de rutina, sin embargo fue útil en algunos escenarios médicos o epidemiológicos carentes de determinaciones de lípidos (como por ejemplo los análisis que se realizaron a los estudios peruanos del Tornasol).²⁹

Guía conjunta 2013 ACC/AHA para la valoración del riesgo cardiovascular.¹¹ Goff, Lloyd-Jones y Bennett como primeros autores

y con el aval del Instituto de Corazón, Pulmón y Sangre de E.U.A. nos proponen, a partir del 12 de noviembre, una nueva ecuación electrónica para el cálculo del riesgo cardiovascular. Las características más importantes de esta nueva ecuación que sustituye a la basada en el estudio Framingham son las siguientes:

En primer lugar se readoptan los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la base para el cálculo del riesgo cardiovascular (edad, sexo, raza, colesterol total, HDL-Colesterol, tensión arterial sistólica, diabetes mellitus y tabaquismo). El objetivo de esta guía es el cálculo del riesgo de muerte cardiovascular, infarto no fatal y “stroke” no fatal a 10 años. Para ello se emplea el estado del arte en estadística aplicada a cohortes poblacionales contemporáneas con al menos 12 años de seguimiento, específicamente: Framingham original y Framingham offspring Studies, Atherosclerotic Risk In Communities Study (ARIC), Cardiovascular Health Study (CHS) y CARDIA Study. El resultado de este ejercicio es la denominada **“Pooled Cohort Equation”** o Ecuación Poblacional Conjunta (available at <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator> and <http://www.cardiosource.org/science-and-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx>).

En esta guía el tipo de indicación y el nivel de evidencia se expresan con el sistema ya conocido ACC/AHA (ver adelante) y se incluye también el sistema del Instituto de Corazón, Pulmón y Sangre de E.U.A. En este sistema las indicaciones se designan como: A, B, C, D, E y N. En ese orden A significa una indicación fuerte porque la evidencia da la certeza de un beneficio sustancial; B significa una indicación moderada porque la evidencia da la certeza de un beneficio moderado a sustancial; C significa

una indicación pobre porque la evidencia sólo da la certeza de un beneficio marginal a moderado; D significa una no indicación o contraindicación porque la evidencia da la certeza de que el riesgo es superior al beneficio; E significa una opinión de los expertos del grupo de trabajo cuando la evidencia es insuficiente, no clara o contradictoria, el balance beneficio/riesgo no puede ser determinado y se recomienda investigación "ad hoc"; N significa ausencia de indicación cuando no existe evidencia o ella es insuficiente, no clara o contradictoria incluso para una recomendación E, igualmente se recomienda investigación "ad hoc". Las siete recomendaciones esenciales de la nueva guía pueden resumirse de la siguiente manera:

1. La Ecuación Poblacional Conjunta (EPC) para el cálculo del riesgo cardiovascular a 10 años, aplica para la población sin evento cardiovascular previo, con edades entre los 40 y los 79 años de edad, de raza afro-americana o blanca no hispana (indicación B o I-B).
2. La guía considera como un consenso de expertos la extrapolación de la EPC a otras poblaciones, y para ello se recomienda considerar que la ecuación generalmente sobre-estima el riesgo cardiovascular en poblaciones hispana y asiática (indicación E o IIb-C).
3. La guía no recomienda el empleo rutinario de biomarcadores y/o bioimágenes por ausencia de evidencia de utilidad clínica. Sin embargo se considera como biomarcadores/bioimágenes potencialmente útiles: la historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (< 55 y < 65 años en hombres y mujeres en primer grado), la PCR \geq 2mg/L, el ICC \geq 300 UA y el ITB < 0.9. Por opinión de expertos, estos biomarcadores/bioimágenes, especialmente el ICC, podrían emplearse en aquellos individuos con un riesgo calculado

entre 5% y 7.5%, en quienes la decisión de tratar o no está en cuestión (indicación E o IIb-B).

4. La guía considera que la utilización de apoB, albuminuria, eGFR y estado físico no tiene evidencia consistente de utilidad clínica (indicación N).
5. La guía considera que la utilización del GMC igualmente tiene indicación N o III-B.
6. La guía propone identificar los FRCV en individuos asintomáticos a partir de los 20 años de edad cada 4 a 6 años y calcular el riesgo cardiovascular a partir de los 40 y hasta los 79 años de edad también cada 4 a 6 años (indicación B o IIa-B).
7. La guía propone el cálculo del riesgo a largo plazo en individuos asintomáticos entre 20 y 59 años cuyo riesgo cardiovascular a 10 años es bajo (indicación C o IIb-C).

Finalmente es muy importante destacar que no se recomienda la extrapolación de valores de las tablas o las ecuaciones de Framingham a los valores de la Ecuación Poblacional Conjunta. En otras palabras, de individuo a individuo los valores de ambas ecuaciones no son equivalentes, si bien poblacionalmente 31.9% y 32.9% respectivamente caen en los grupos de \geq 10% o DM en Framingham y \geq 7.5% en Ecuación Poblacional Conjunta.

El autor recomienda que, considerando la globalidad o universalidad de la prevalencia y el impacto de los FRCV y en ausencia de algoritmos propios para la raza blanca hispana y/o las múltiples y diversas etnias latinoamericanas, al igual que sucedió con Framingham Clásico y posteriormente Framingham General 2008, la adopción de esta ecuación, bajo la lupa del siempre insustituible del juicio clínico y la personalización, le permitirá al Médico Clínico

Tabla 2. Ejemplo de un reporte de la Ecuación Poblacional Conjunta.

FRCV	Unidades	Individuo	Límites	Valor ideal
Sexo	H o M	H	H o M	---
Edad	Años	60	20 a 79	---
Raza	AA o B-Otro	B-O	AA o B-O	---
Colesterol total	mg/dl	211	130-320	170
Colesterol HDL	mg/dl	42	20-100	50
Tensión arterial sistólica	mmHg	110	90-200	110
Tratamiento para HTA	Si o No	N	Si o No	No
Diabetes	Si o No	N	Si o No	No
Tabaquismo	Si o No	N	Si o No	No

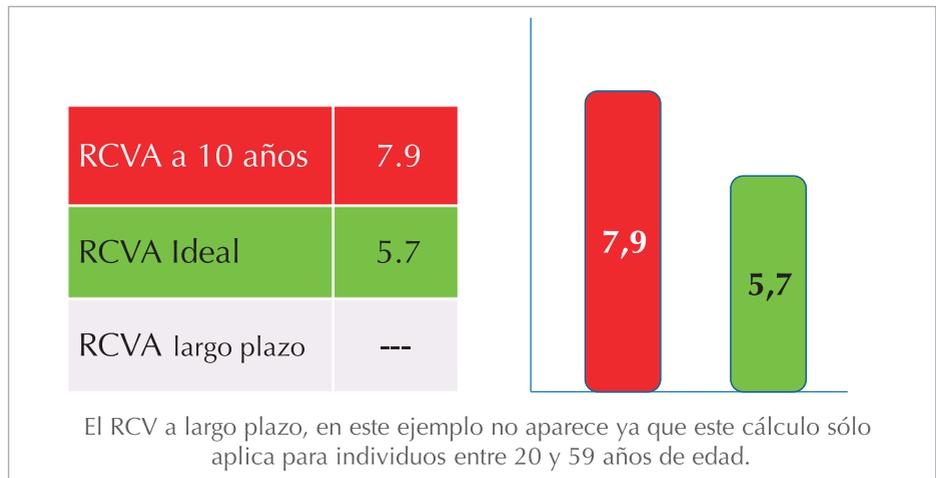


Figura 3. Reporte gráfico del resultado con los datos del ejemplo.

estar a la vanguardia en la tarea de estratificar el riesgo cardiovascular en vías a su tratamiento y control (Tabla 2, Figura 3).

ESTIMACIÓN DEL RCV A LARGO PLAZO

Si bien en la nueva guía, la estimación del riesgo cardiovascular a largo plazo, especialmen-

te en individuos asintomáticos de riesgo bajo entre 20 y 59 años de edad es una estrategia para motivar cambios conductuales precoces y de largo plazo, partiendo del concepto de Namby y Ballantyne³⁰ de que 10 años no es una vida y considerando que especialmente en hombres menores de 50 años o mujeres menores de 60 años de edad, el riesgo cardiovascular calculado a 10 años frecuentemente luce bajo o insignificante, se han propuesto

dos estrategias para minimizar esta situación de “miopía” en la ERCV.

Cálculo del riesgo a los 50 años de edad. Esta propuesta incorporada a la nueva guía 2013, fue publicada originalmente en el 2006 por Donald Lloyd-Jones y colaboradores³¹ y es denominada cálculo de riesgo cardiovascular “de por vida”. Para este método, Lloyd-Jones consideró cuatro factores de riesgo cardiovascular clásicos: tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, colesterol total y tabaquismo; originalmente no incluyó a la diabetes mellitus por considerarla un factor determinante de riesgo alto en el corto y mediano plazo. Para el diseño de este método se evaluaron individuos que al cumplir 50 años de edad permanecían sin evidencia de enfermedad cardiovascular clínica. En ellos, el perfil de riesgo cardiovascular estimado a los 50 años, fue correlacionado con la probabilidad de sobrevivir libre de eventos cardiovasculares hasta los 95 años. De acuerdo a este método, el perfil de riesgo se divide en 5 estratos mutuamente excluyentes (Tabla 3).

1. Perfil con las cuatro variables en nivel ideal. La Tensión arterial sistólica < 120mmHg sin tratamiento, diastólica < 80mmHg sin tratamiento, colesterol total < 180mg/dl sin tratamiento, no fumador y por “default” sin diabetes mellitus.

2. Perfil con una o más variables sub-óptimas. La Tensión arterial sistólica 120-139mmHg sin tratamiento, diastólica 80-89mmHg sin tratamiento, colesterol total 180-199mg/dl sin tratamiento, no fumador y por “default” sin diabetes mellitus.
3. Perfil con una o más variables altas. Tensión arterial sistólica 140-159mmHg sin tratamiento, diastólica 90-99mmHg sin tratamiento, colesterol total 200-239mg/dl sin tratamiento, no fumador y por “default” sin diabetes mellitus.
4. Perfil con un FRCV presente. Tensión arterial sistólica \geq 160mmHg virgen o tratada independientemente de la cifra, diastólica \geq 100mmHg virgen o tratada independientemente de la cifra, colesterol total \geq 240mg/dl virgen a tratamiento o tratado independientemente de la cifra, tabaquismo y/o diabetes mellitus.
5. Perfil con dos o más FRCV presentes.

Basado en este método, en el 2012 fueron publicados los resultados del Proyecto Global de Riesgo Cardiovascular “de por vida”.³² En este proyecto meta-analítico se incluyeron 18 estudios, 257,384 individuos hombres y mujeres, blancos y negros evaluados por decenios entre los 45 y los 75 años de edad. Los resultados principales de este estudio son los siguientes: (Tabla 4).

Tabla 3. Clasificación de las Variables según Lloyd-Jones.

Variable	Óptima	Subóptima	Alta	FRCV
1. T.A.S. mmHg	< 120	120-139	140-159	\geq 160 o Tx
2. T.A.D. mmHg	< 80	80-89	90-99	\geq 100 o Tx
3. C.T. mg/dl	< 180	180-199	200-239	\geq 240 o Tx
4. Tabaquismo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
5. D.M.	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Tabla 4. Riesgo de Eventos Cardiovasculares Totales asociados a Aterosclerosis Modelo «Life Time Risk Pooling Project» para ♂ y ♀.

Hombres	Todas Óptimas	≥ 1 Subóptima	≥ 1 Alta	1 FRCV	≥ 2 FRCV
45 hacia 80 años	1.40	31.2	35.0	39.6	49.5
55 hacia 80 años	14.6	19.7	33.9	32.2	46.8
65 hacia 90 años	29.5	29.4	38.2	37.2	49.5
75 hacia 90 años	17.5	22.8	28.9	36.1	38.5

Mujeres	Todas Óptimas	≥ 1 Subóptima	≥ 1 Alta	1 FRCV	≥ 2 FRCV
45 hacia 80 años	4.1	12.2	15.6	20.2	30.7
55 hacia 80 años	10.1	13.3	15.3	16.7	29.2
65 hacia 90 años	12.4	25.0	29.3	31.9	38.7
75 hacia 90 años	12.4	19.9	21.8	29.4	36.3

- a. De la población analizada, sólo 5% tuvo el perfil ideal (grupo 1) y dos terceras partes tuvieron perfiles con 1 o más FRCV (grupos 4 y 5). En relación directa con la edad, existió incremento en la prevalencia de DM e HTA y reducción de tabaquismo, sin cambio en el nivel de colesterol. Sin embargo en igualdad de variables, el impacto de los FRCV es similar independientemente de la edad. En otras palabras, tener un perfil ideal a los 45 años o a los 75 años de edad implica un mejor pronóstico que tener un perfil con variables subóptimas, altas o 1 o más FRCV. En generaciones más jóvenes, existe una tendencia a menor número de variables subóptimas, altas y/o FRCV relacionados con tabaquismo, lípidos e HTA, ello a cambio de mayor número de DM.
- b. Los FRCV clásicos conservan su efecto de riesgo cardiovascular en forma directamente proporcional al número de FRCV y al tiempo de exposición a ellos. Por ejemplo un hombre con un perfil óptimo a los 55 años de edad, tendría en los siguientes 25 años un riesgo total de eventos cardiovasculares asociados a aterosclerosis de 14.6% en comparación a un riesgo de 46.8% si a los 55 de edad tuviera 2 o más FRCV. De la misma forma una mujer con un perfil óptimo a los 55 años de edad, tendría en los siguientes 25 años un riesgo total de eventos cardiovasculares asociados a aterosclerosis de 10.1% en comparación a un riesgo de 29.2% si a los 55 años de edad tuviera 2 o más FRCV.
- c. El porcentaje de variables subóptimas, altas y/o de FRCV es mayor en individuos negros que en blancos. Sin embargo en igualdad de variables, el impacto de los FRCV es similar en individuos negros que en blancos.

El mensaje de estos estudios es simple, el nivel de riesgo cardiovascular con que se llega a los 45 o 55 años de edad implicará un premio o un costo a pagar en el mediano y largo plazo. Por lo tanto, el cálculo de riesgo “de por vida”, permite plantear a cualquier individuo de 20 años de edad la necesidad de la prevención, detección, tratamiento y/o control de las variables de riesgo cardiovascular lo más precoz posible, mucho antes de los 45 o 55 años de edad, con el objetivo de llegar a dicha edad con una buena perspectiva cardiovascular en la edad adulta avanzada y en la vejez.

Cálculo del riesgo a 30 años. Michael Pencina³³ como primer autor, publicó en el 2009 el método para el cálculo del riesgo cardiovascular a 30 años. El sentido de esta visión, también está enfocado a predecir el riesgo cardiovascular a largo plazo. La población estudiada fueron individuos entre 20 y 59 años de edad sin historia de enfermedad cardiovascular clínica. Las variables analizadas fueron las clásicas de Framingham: edad, sexo, tensión arterial sistólica virgen a tratamiento o en tratamiento, colesterol total, HDL-Colesterol, diabetes mellitus y tabaquismo; también se incluyó el índice de masa corporal como un marcador de adiposidad. Las conclusiones más importantes de esta publicación son las siguientes:

- a. A mayor número de FRCV, mayor probabilidad de un evento cardiovascular en la proyección de 10 hacia 30 años.
- b. A menor edad y mayor número de FRCV, mayor amplificación en la probabilidad de un evento cardiovascular en la proyección de 10 hacia 30 años; por ejemplo un individuo de 25 años de edad con múltiples FRCV, tiene un riesgo cardiovascular calculado a 10 años de 5%, el cual daría una falsa impresión de salud cardiovascular, sin embargo proyectado a 30 años, cuan-

do tenga 55 años su riesgo será de 40%, una amplificación del riesgo de 800% que elimina la falsa imagen de salud cardiovascular y sustenta la relevancia de la estratificación y el control temprano y sostenido de los FRCV. Es deseable que el cálculo del riesgo cardiovascular y el tratamiento de los FRCV sea lo más temprano posible. En el “Statement” AHA-ACCF publicado en el 2010, se propuso que la estratificación y en su caso el tratamiento preventivo inicien a partir de los 20 años de edad en hombres y mujeres. Es razonable que en países latinos se adopte la misma propuesta.

- c. El índice de masa corporal tiene valor únicamente como una variable integrada al resto de los FRCV, como variable aislada, el IMC tiene un poder predictor pobre y es posible calcular el riesgo cardiovascular en ausencia de parámetros de laboratorio, sin embargo al igual que lo planteó D’Agostino si bien es factible, no es ideal.

Recientes reportes de los estudios ARIC, CARDYA y MESA, han mostrado que en individuos < 50 años de edad, la prevalencia de aterosclerosis subclínica fue significativamente mayor en individuos con RCV bajo a corto plazo y RCV alto a largo plazo, comparado con individuos con RCV bajo a corto y largo plazo, en conjunto con los reportes NHANES 1999-2002, 2003-2008 y el Proyecto Conjunto del Riesgo Cardiovascular “de por vida”, está justificado incorporar el cálculo del RCV a largo plazo en individuos con RCV bajo a 10 años.³⁴

ESTRATIFICACIÓN AVANZADA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR (EARCV)

En el 2010 fue publicada la Guía Conjunta AHA-ACCF³⁵ para la estratificación del RCV

Tabla 5. Biomarcadores. Utilidad en la clínica. ACCF-AHA 2010.

Biomarcador	Indicación			Evidencia		Observaciones
Estratificación básica	I				B	♂-♀ ≥20 años
Hx familiar de ECV	I				B	♂-♀ ≥20 años
PCR		IIa			B	♂-♀ ≥50-60-LDL <130
PCR		IIb			B	♂-♀ <50-60-RCV 10-<20%
PCR			III		B	RCV ≥20%-DM y/o ECV
PCR			III		B	♂-♀ <50-60-RCV <10%
Microalbumina		IIa			B	Con HTA y/o DM
Microalbumina		IIb			B	Sin HTA ni DM
A1c		IIb			C	Sin DM
A1c		IIb			B	Con DM
Lp-PLA2		IIb			B	♂-♀ RCV 10%-<20%
BNP			III		B	No indicado
Genotipo			III		B	No indicado

en el individuo asintomático y sin historia de enfermedad cardiovascular. Este documento recopiló, analizó y sintetizó en forma de Guías la mejor bibliografía sobre biomarcadores y bioimágenes en la ERCV publicada hasta el año 2010, clasificando en la forma convencional AHA-ACCF, el nivel de indicación como I, II y III y el tipo de evidencia como A, B y C. En forma sencilla podríamos considerar que las indicaciones clase I son ampliamente recomendadas, las indicaciones clase II son recomendadas a la luz del juicio clínico individualizado y las indicaciones clase III no son recomendadas. El nivel de evidencia A es aquel basado en bibliografía sólida (RCTs, meta-análisis y/o revisiones sistemáticas de RCTs), un nivel B en bibliografía aceptable y un nivel C en bibliografía débil y/u opinión de expertos.

Estratificación, Biomarcadores y Bioimágenes. En las tablas 5 y 6 se resumen las re-

comendaciones 2010 de la guía conjunta AHA-ACCF³⁵ para la estratificación del riesgo cardiovascular en el individuo asintomático y sin historia de enfermedad cardiovascular. Como fue referido previamente, la nueva guía conjunta 2013 ACC/AHA¹¹ para la valoración del riesgo cardiovascular, actualizó, analizó y sintetizó en 7 puntos la evidencia sobre predicción del riesgo cardiovascular ateroscleroso (ver sección correspondiente).

OTROS MÉTODOS DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Método de Reynolds-Ridker.^{36,37} El grupo de la Universidad de Harvard, encabezado por el Dr. Paul Ridker y con el patrocinio de la Fundación Donald W. Reynolds y el NHLBI, propuso la incorporación de la PCR de alta

Tabla 6. Bioimágenes. Utilidad en la clínica. ACCF-AHA 2010.

Bioimagen	Indicación			Evidencia		Observaciones
ECG en reposo		Ila			C	Con HTA y/o DM
ECG en reposo		IIb			C	Sin HTA ni DM
ECG de esfuerzo		IIb		B		RCV 10% - <20% sedentario
ECO en reposo HVI		IIb		B		Con HTA
ECO en reposo HVI			III		C	Sin HTA
ECO de estrés			III		C	RCV <20%
IMT		Ila		B		RCV 10% - <20%
ITB		Ila		B		RCV 10% - <20%
ICC		Ila		B		RCV 10% - <20%
ICC		IIb		B		RCV 6% - <10%
ICC			III	B		RCV <6%
ICC		Ila		B		DM ≥40 años
RVB			III	B		No indicado
Rigidez arterial			III		C	No indicado
Gamagrafía de estrés		IIb			C	RCV ≥20%, DM, ICC ≥400
Gamagrafía de estrés			III		C	RCV <20%
Angiotomografía			III		C	No indicado
RMN			III		C	No indicado

sensibilidad y la historia familiar de eventos cardiovasculares tempranos, para optimizar la valoración del riesgo cardiovascular en población sin evidencia de enfermedad cardiovascular clínica y/o diabetes mellitus. El denominado índice de Reynolds fue validado originalmente en población femenina y en noviembre del 2008 apareció publicada su validación en población masculina. Evidencias sólidas han confirmado que valores de PCR > 3mg/lit, de 1-3mg/lit y < 1mg/lit, confieren de manera significativa e independiente, un riesgo cardiovascular alto, intermedio y promedio respectivamente.

Ridker integrando el valor de PCR y la historia familiar de eventos cardiovasculares antes de los 60 años en familiares de primer orden con los factores de riesgo cardiovascular "clásicos", demostró que es factible reclasificar entre 15% y 20% de individuos a un subgrupo de riesgo mayor. Sin entrar en detalles sobre las características requeridas para un nuevo algoritmo, ya analizados al principio de este capítulo, el método de Reynolds es especialmente útil en los individuos que por el método de Framingham tienen una probabilidad de un evento cardiovascular 6% - < 10% o 10% - < 20%. En el primer subgrupo, 9% son reclasificados hacia

el subgrupo de riesgo intermedio y del subgrupo de riesgo intermedio, 8% son reclasificados hacia el subgrupo de riesgo alto. Esta reclasificación “hacia arriba” de 17% de una población tiene implicaciones terapéuticas, ya que el umbral terapéutico para LDL-Colesterol, colesterol no-HDL y presión arterial se modifican “hacia abajo” con la reclasificación, es decir se hacen más estrictos (Figura 4).

Un aspecto muy importante sobre la reclasificación es la denominada reclasificación “hacia abajo”, es decir reclasificar a individuos del subgrupo de riesgo alto hacia un riesgo intermedio o del subgrupo de riesgo intermedio hacia un riesgo bajo. Esta reclasificación al contrario de la reclasificación “hacia arriba”, implica un riesgo potencial, ya que al “bajar” a un individuo a un subgrupo de riesgo más bajo, su meta terapéutica se eleva, es decir se hace menos estricta. El principal cuestionamiento a la adopción de esta conducta es que al incrementar el umbral terapéutico a valores menos exigentes, el individuo podría quedar desprotegido a largo plazo, especialmente por-

que el seguimiento en el que se fundamenta el método de Reynolds es de sólo 7 años, no comparable con el seguimiento de varios decenios de métodos como el de Framingham.

En base a lo anterior, en la clínica no se recomienda adoptar la conducta de reclasificar “hacia abajo”. En la reclasificación “hacia arriba” no existe dicho riesgo, ya que en esta conducta el incremento en la exigencia terapéutica es congruente con la tendencia actual de establecer niveles “meta” más estrictos o fisiológicos para todos los factores de riesgo cardiovascular modificables.

Es claro que el método de Reynolds-Ridker tendrá que investigar su valor incremental (discriminación, calibración y reclasificación), frente al nuevo algoritmo de la Ecuación Conjunta de Poblaciones.

Método de Laval-Després.³⁸ El grupo del Instituto de Corazón de Quebec, encabezado por el Dr. Jean Pierre Després, ha propuesto la incorporación de la adiposidad central o vis-

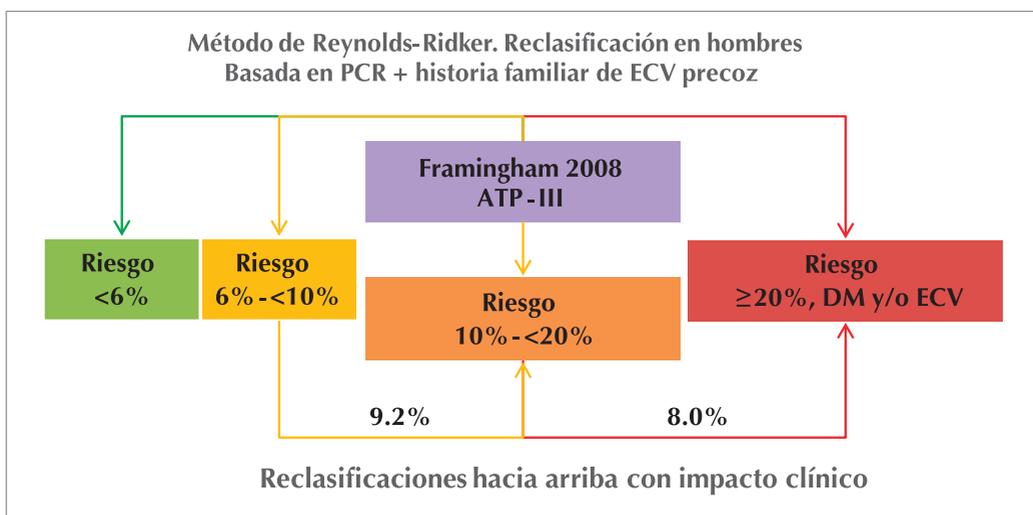


Figura 4. Método de Reynolds-Ridker.

ceral, en su expresión de cintura abdominal > 102cm en hombres y > 88cm en mujeres (> 90cm y > 84cm en hombres y mujeres latinos), para una mejor valoración del riesgo cardiovascular. Para este grupo de trabajo, la coexistencia de adiposidad central más triglicéridos > 150 mg/dl o “cintura hipertriglicéridémica”, es un binomio clínico, sencillo, económico y con un alto valor predictor para inferir la existencia de un riesgo cardiovascular incrementado por factores metabólicos no considerados dentro de los clásicos.

En su propuesta el grupo de Quebec conserva el resto de FRCV “clásicos”: colesterol total y/o LDL-Colesterol, HDL-Colesterol, hipertensión arterial, diabetes mellitus, edad, sexo masculino y tabaquismo, dejando incluso cabida a otros factores de riesgo cardiovascular en validación. Esta propuesta brinda al clínico una buena herramienta para la predicción de eventos cardiovasculares. Efectivamente la coexistencia de adiposidad central más triglicéridos > 150 mg/dl, es un signo dual, sensible y específico para intuir que la adiposidad visceral ha condicionado metainflamación, resistencia a la insulina, disfunción endotelial y dislipidemia mixta aterogénica, y por tanto un riesgo cardiovascular mayor al calculado tradicionalmente. En este contexto, la “cintura-hipertriglicéridémica”, cuando se acompaña de otros factores de riesgo cardiovascular “clásicos”, indicará una probabilidad de un evento cardiovascular mayor a la calculada sólo por estos últimos. La propuesta de Després, quizás fue la primera propuesta formal para integrar en uno, dos conceptos hasta hace poco tiempo separados e incluso antagónicos, el método de Framingham y la clasificación de Síndrome Metabólico. Actualmente está fuera de toda controversia el que ambos conceptos se vinculan sinérgicamente entre sí.

ESTRATIFICACIÓN Y METAS TERAPÉUTICAS EN LÍPIDOS. LO CLÁSICO Y LO NUEVO³⁹⁻⁴²

En espera de los resultados de los mega-ensayos clínicos que investigan el tratamiento poblacional del riesgo cardiovascular con estrategias como la poly-pill o la poli-cap, en la Medicina Clínica, la EbRCV y la EaRCV son las tácticas clínicas de mayor utilidad en un consultorio médico, ellas nos permite establecer las estrategias terapéuticas para cumplir con nuestra meta más importante como médicos, la cual consiste en mostrarle a todo individuo una vía para que su vida sea larga y de calidad.

En este apartado se hará una revisión clínico-práctica de los conceptos clásicos expresados en la guía del Panel de Tratamiento del Adulto número III (ATP-III modificado)^{39,40} y la guía conjunta EAS-ESC 2011.⁴¹ Asimismo se analizará la recién publicada guía conjunta ACC/AHA 2013⁴² para el tratamiento de la Hipercolesterolemia y la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerosa, la cual viene a sustituir al ATP-III.

Antes de analizar las guías sobre tratamiento de la hipercolesterolemia para la reducción del riesgo cardiovascular asociado a aterosclerosis, es importante mencionar algunos conceptos sobre aterogénesis, papel del c-LDL y papel de la terapia farmacológica.

- a. La Aterosclerosis es una enfermedad que inicia con la concepción y es progresiva a lo largo de la vida de un individuo. Por lo tanto la predicción de los eventos cardiovasculares derivados de la Aterosclerosis y la prevención y/o control de los FRCV, debería ser precoz, óptima e indefinida.
- b. La duración de la brecha entre el nivel fi-

siológico de LDL-Colesterol (< 50mg/dl) y el nivel promedio en una población (130mg/dl) es el factor de riesgo más importante para la génesis de la Aterosclerosis. Por lo tanto, en prevención primordial, primaria y secundaria se debe privilegiar los conceptos de que el nivel deseable de dicha lipoproteína es el más cercano al valor fisiológico y permanecer así de preferencia de “por vida” (how low and how long).

- c. La adopción o modificación del estilo de vida hacia uno saludable debe ser una indicación médica universal; el empleo clínicamente juicioso (basado en evidencia) de fármacos como las estatinas es la estrategia terapéutica que hasta hoy tiene sustento en los escenarios de prevención primaria y secundaria.

Considerando a la herencia, el género y la edad como variables no modificables, el ideal en prevención cardiovascular sería que todo individuo tuviera a lo largo de su vida el nivel óptimo de las variables modificables de riesgo cardiovascular más importantes: colesterol total < 180mg/dl, tensión arterial sistólica y diastólica < 120mmHg y < 80mmHg en ausencia de hábito tabáquico; concepto esencial de la Prevención Primordial. Dado que como ya se presentó, este perfil ideal es escaso en la población joven y adulta, se ha establecido un nivel mínimo deseable para cada variable en función del riesgo cardiovascular estimado para un individuo; concepto esencial de la Prevención Primaria.

Considero importante destacar que, la aplicación individual del concepto clásico de meta terapéutica si bien ha sido clínicamente útil y justificado, también ha tenido cierta artificialidad (destacada por la guía 2013), especialmente por el establecimiento de puntos de

corte “arbitrarios” para variables que son continuas y por su vinculación a la influencia de análisis de costo/eficiencia. En otras palabras, el riesgo cardiovascular inicia con niveles inferiores a los establecidos clásicamente como “metas” para todos los FRCV y las metas se establecieron en función del cociente: costo del tratamiento/costo e incidencia del evento cardiovascular potencialmente evitado. Una estrategia terapéutica o el logro de una meta será costo/eficiente en la medida que el costo del tratamiento sea menor. Considerando lo anterior es oportuno mencionar que las metas ATP-III para lípidos se establecieron en la época que las estatinas eficientes no eran genéricas y por lo tanto tenían un costo “alto”. Así, por ejemplo, la meta terapéutica para LDL-C en un análisis de costo/eficiencia se estableció en < 160mg/dl para la población de riesgo cardiovascular bajo.⁴³ Esta decisión estuvo influida por la incidencia baja de eventos cardiovasculares en esta población y el costo alto que tendría tratar a todos los individuos en riesgo bajo con estatinas “caras” si se estableciera, por ejemplo una meta terapéutica < 130 mg/dl o < 100mg/dl. Sin embargo, que pasaría si una estatina eficiente (eficaz, segura, tolerada y con alta adherencia) fuera gratis o de bajo costo, lógicamente el análisis de costo/eficiencia permitiría reducir el nivel de la meta terapéutica de LDL-C hacia los valores más cercanos a los fisiológicos, independientemente del nivel de riesgo cardiovascular (concepto poly-cap de Prevención Primaria).

Los aspectos referidos:

- a. Aterosclerosis enfermedad pediátrica como inductor de tácticas para la prevención, detección y control precoz de los FRCV;
- b. brecha entre nivel promedio y fisiológico de LDL-C como inductor de estrategias conductuales-farmacológicas que eviten el

- desarrollo de aterosclerosis o bien que induzcan su estabilización y/o regresión y;
- c. Costo/eficiencia de la estatinas como inductor de estrategias para el uso de estatinas eficientes, han estado en juego para la elaboración entre otras muchas iniciativas, de la nueva guía para el tratamiento de hipercolesterolemia y la reducción de la enfermedad cardiovascular asociada a aterosclerosis.

ESTRATIFICACIÓN Y TERAPÉUTICA EN LÍPIDOS, LO CLÁSICO

Colesterol LDL (LDL-C). Ha existido consenso universal de que la reducción de las LDL dado su roll etiopatogénico en la aterosclerosis y sus opciones terapéuticas eficientes, debe ser la estrategia primaria del tratamiento. Hasta la aparición de la guía conjunta 2013 ACC/AHA, las metas terapéuticas estuvieron determinadas por el perfil de riesgo cardiovascular; a mayor riesgo, menor nivel de LDL-C.

El ATP-III con el empleo de la ecuación de Framingham estableció como meta terapéutica de LDL-C: < 160mg/dl en riesgo bajo; < 130mg/dl en riesgo intermedio; < 100mg/dl o reducción $\geq 30\%$ en riesgo alto y opcional < 70 mg/dl o reducción $\geq 50\%$ en riesgo muy alto (coincidencia de enfermedad cardiovascular más Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólico, tabaquismo y/o SICA). Como se analizará adelante, este concepto de meta numérica de LDL-C en función del riesgo cardiovascular ha cambiado en la nueva guía 2013 (ver adelante).

La Guía EAS-ESC aún establece como meta terapéutica de LDL-C < 70mg/dl o reducción $\geq 50\%$ en individuos de riesgo muy alto que incluye: enfermedad cardiovascular documen-

tada, DM2 o DM1 con daño a órgano blanco, individuos con depuración de creatinina < 60ml/min/1.73m² o un valor en el algoritmo SCORE $\geq 10\%$; meta terapéutica < 100mg/dl en individuos de riesgo alto que incluye: dislipidemia familiar, HTA "severa" o un valor en el algoritmo SCORE $\geq 5\%$ a < 10%; meta terapéutica < 115mg en individuos de riesgo intermedio que incluye: un valor en el algoritmo SCORE $\geq 1\%$ a < 5%. En promedio el valor del algoritmo SCORE multiplicado por 3 en hombres y por 4 en mujeres da el valor equivalente en el algoritmo Framingham; se debe considerar que al algoritmo SCORE predice eventos cardiovasculares fatales, en tanto el algoritmo Framingham predice eventos cardiovasculares fatales y no fatales. En las Guía ESC-EAS se plantea el uso alternativo a la meta terapéutica de LDL-C, la meta terapéutica de apoB100 con cifras < 80mg/dl y < 100mg/dl en los individuos de riesgo muy alto y alto respectivamente.

Colesterol no-HDL. Para la escuela Europea, el nivel de colesterol no-HDL es la segunda meta terapéutica en lípidos. Puesto que 150 mg/dl de triglicéridos representan en promedio 30mg/dl de colesterol contenido en las lipoproteínas apoB100 no-LDL (VLDL e IDL), ambas potencialmente aterogénicas, las Guías ESC-EAS recomiendan el cálculo del colesterol no-HDL cuando el valor de triglicéridos es ≥ 150 mg/dl. La meta terapéutica para colesterol no-HDL equivale al valor meta para LDL-C más 30: colesterol no-HDL < 100mg/dl en el individuo de riesgo muy alto; < 130mg/dl en el individuo de riesgo alto; < 160mg/dl en el individuo de riesgo intermedio.

Dada la ausencia de estudios de intervención farmacológica centrados en colesterol no-HDL como objetivo terapéutico primario o secundario, la nueva guía conjunta 2013 ACC/AHA

para el tratamiento de la hipercolesterolemia no considera a esta fracción lipídica como una variable para normar una conducta terapéutica (ver adelante).

Colesterol HDL (HDL-C). El incremento farmacológico del nivel de HDL-C es hasta hoy una estrategia controversial y no existen niveles de meta terapéutica. Si bien en bases epidemiológicas y observacionales un nivel espontáneamente alto de HDL-C ($\geq 40\text{mg/dl}$ en hombres y $\geq 50\text{mg/dl}$ en mujeres) lleva implícita una menor prevalencia de enfermedad cardiovascular, la evidencia sobre el beneficio de incrementar farmacológicamente el HDL-C aún es inconcluyente.

ESTRATIFICACIÓN Y TERAPÉUTICA EN LÍPIDOS, LO NUEVO

Guía conjunta 2013 ACC/AHA para el tratamiento del colesterol sanguíneo y la reducción del riesgo aterosclerótico en adultos.²⁹ Stone, Robinson y Lichtenstein como primeros autores y con el aval del Instituto de Corazón, Pulmón y Sangre de E.U.A. (NHLBI) proponen a partir del 12 de noviembre del 2013 un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de la hipercolesterolemia hacia la reducción del riesgo aterosclerótico en adultos. Las características más importantes de esta nueva guía que sustituye al ATP III en los aspectos relacionados a colesterol sanguíneo y riesgo aterosclerótico son las siguientes:

- El objetivo de esta guía es sustentar con evidencia derivada de estudios clínicos aleatorizados y controlados (RCTs), meta-análisis y revisiones sistemáticas de dichos estudios, las estrategias que han demostrado contribuir en forma significativa a la reducción de

eventos cardiovasculares de origen ateroscleroso. La revisión bibliográfica abarcó el periodo 1995-junio 2013.

- Partiendo de la evidencia bioquímica, genética y epidemiológica que liga al colesterol sanguíneo con la aterosclerosis, el panel se enfocó en aquellas estrategias reductoras del mismo. La máxima evidencia se encontró con la reducción de la fracción LDL-C y no se encontró evidencia con la utilización de la fracción no-HDL del colesterol sanguíneo.
- La guía destaca que todas las estrategias reductoras de colesterol sanguíneo ensayadas en estudios de alto peso específico o RCTs, fueron realizadas con dosis fijas de fármacos, la mayoría de ellos con estatinas. El efecto sobre los eventos cardiovasculares en los RCT no está en función de niveles diferenciados de LDL-C (metas numéricas) y por lo tanto no existe evidencia que permita conocer el impacto en eficacia, seguridad y tolerancia de las metas numéricas de LDL-C. En resumen, esta guía está enfocada al análisis de RCTs, con estrategias (especialmente estatinas), reductoras de colesterol sanguíneo (generalmente LDL-C) con impacto significativo en la reducción de eventos cardiovasculares de origen ateroscleroso. Todo lo no contemplado en esta guía forma parte del desconocimiento, del conocimiento parcial o del conocimiento equivocado, y por lo tanto se plantea como susceptible de investigación futura.

Esta guía contesta 4 preguntas sencillas de gran implicación clínica:

1. Quién se beneficia?
2. Con qué se beneficia?
3. Cómo se beneficia?
4. Quién no se beneficia?

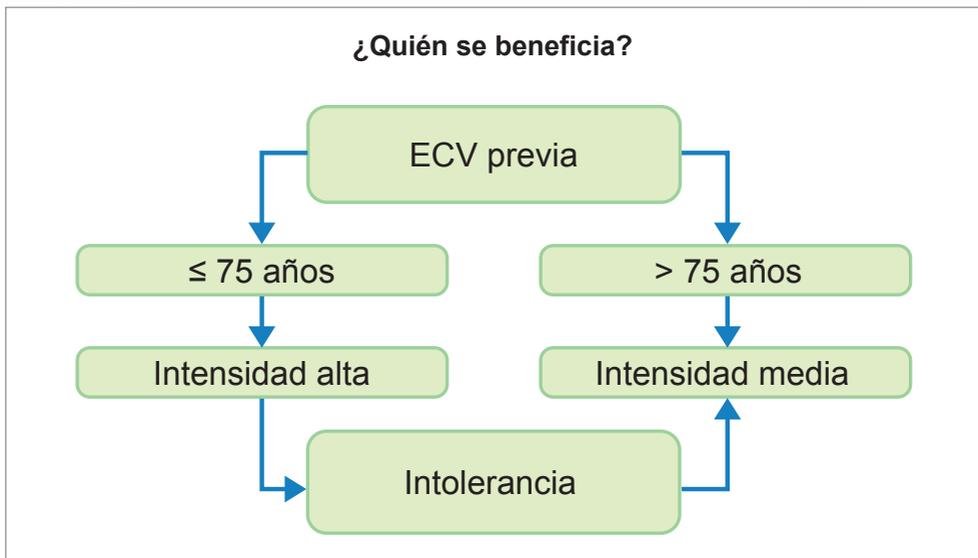


Figura 5. Guía Conjunta 2013 ACC/AHA. Tratamiento del colesterol sanguíneo y el riesgo cardiovascular ateroscleroso.

1. ¿Quién se beneficia o en quién se reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares aterosclerosos con el tratamiento reductor del colesterol sanguíneo?

La guía identifica 4 perfiles de individuos (1 en prevención secundaria y 3 en prevención primaria), en los cuales la evidencia de beneficio es contundente, a saber: (Figuras 5-8).

- 1a. Individuos con un evento cardiovascular ateroscleroso previo.
- 1b. Individuos con hipercolesterolemia grave (LDL-C \geq 190mg/dl)
- 1c. Individuos entre 40 y 75 años de edad con Diabetes Mellitus y LDL-C entre 70 y 189mg/dl.
- 1d. Individuos entre 40 y 75 años de edad, sin eventos cardiovasculares previos, sin Diabetes Mellitus, LDL-C 70-189mg/dl y con riesgo cardiovascular calculado con la Ecuación Poblacional Conjunta \geq 7.5%.

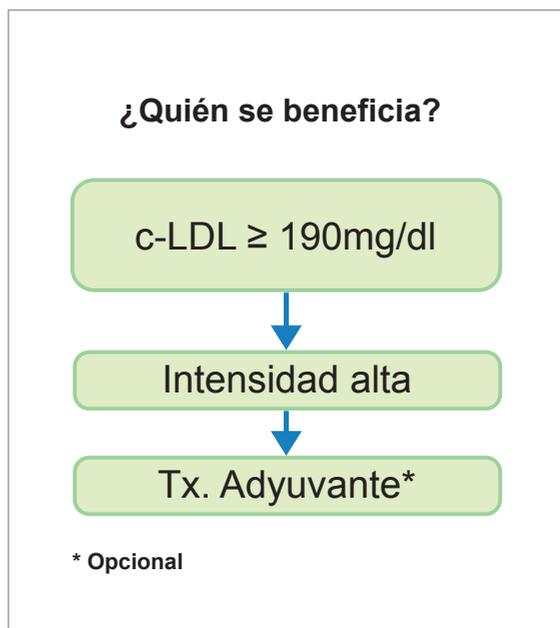


Figura 6. Guía Conjunta 2013 ACC/AHA. Tratamiento del colesterol sanguíneo y el riesgo cardiovascular ateroscleroso.

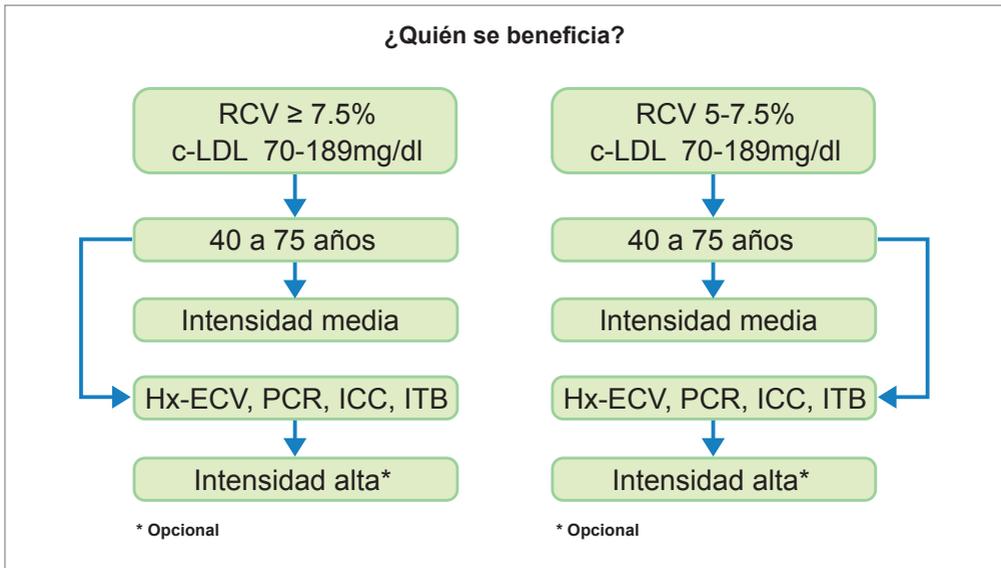


Figura 7. Guía Conjunta 2013 ACC/AHA. Tratamiento del colesterol sanguíneo y el riesgo cardiovascular ateroscleroso.

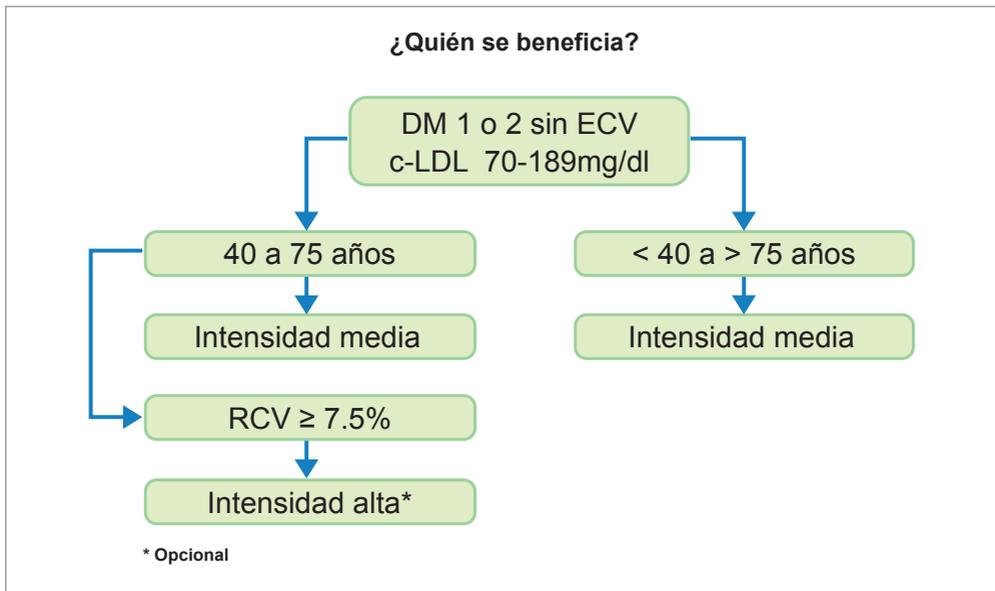


Figura 8. Guía Conjunta 2013 ACC/AHA. Tratamiento del colesterol sanguíneo y el riesgo cardiovascular ateroscleroso.

2. ¿Con qué se beneficia o cuáles son las estrategias que reducen significativamente el nivel de colesterol sanguíneo y el riesgo de eventos cardiovasculares aterosclerosos?

La guía identifica 2 estrategias, a saber:

- 2a. Estilo de vida sano: Las cuatro variables conductuales propuestas por la AHA en su constructo de Salud Cardiovascular Ideal: dieta sana, ejercicio cotidiano, peso corporal apropiado y abstinencia de tabaco son las conductas que deben sustentar a cualquier estrategia farmacológica.
- 2b. Estatinas. Hasta hoy, los inhibidores de la HMGCoA-reductasa son el único grupo farmacológico que cuenta con evidencia de eficacia, seguridad y tolerabilidad para la reducción del colesterol sanguíneo y los eventos cardiovasculares aterosclerosos.

3. ¿Cómo se beneficia o cómo las estatinas al reducir el LDL-C en paralelo reducen el riesgo de eventos cardiovasculares aterosclerosos?

- 3a. Como se refirió con anterioridad, esta guía destaca que todas las estrategias reductoras de colesterol sanguíneo ensayadas en estudios de alto peso específico, fueron realizadas con dosis fijas de fármacos, la mayoría de ellos con estatinas. El efecto sobre los eventos cardiovasculares en los RCTs no está en función de niveles diferenciados de LDL-C (metas numéricas) y por lo tanto no existe evidencia que permita conocer el impacto en eficacia y seguridad de las metas numéricas de LDL-C.
- 3b. A diferencia de la consideración previa, la nueva guía resalta un concepto que ya había sido esbozado con anterioridad (reducciones $\geq 30\%$ para el riesgo intermedio o $\geq 50\%$ para el riesgo alto). Todas las estrategias reductoras de colesterol sanguíneo ensayadas en RCTs, fueron realizadas bajo

los siguientes tres diseños: a) En estudios pioneros, confrontando placebo contra estatinas de eficacia baja-intermedia en dosis altas (vg Placebo contra Pravastatina 40mg) o placebo contra estatinas de eficacia alta en dosis bajas (vg P lacebo contra Atorvastatina 10mg). b) En estudios más recientes donde la inclusión de un grupo placebo ya no era éticamente factible, confrontando estatinas de eficacia baja-intermedia a dosis alta contra estatinas de eficacia alta a dosis alta (vg Pravastatina 40mg vs Atorvastatina 80mg) y finalmente c) Estatinas de eficacia alta en dosis bajas contra dosis altas (vg Atorvastatina 10mg contra 80mg). En base a esta observación resultado de 30 años de investigación clínica y al conocimiento acumulado de la farmacocinética y la farmacodinámica de las diversas estatinas, se definen 3 grupos de intensidad terapéutica en función del tipo de estatinas y su dosis: a) Intensidad alta (reducción de LDL-C $\geq 50\%$): Atorvastatina 80mg u 40mg y Rosuvastatina 40mg o 20mg. b) Intensidad intermedia (reducción de LDL-C 31-49%): Atorvastatina 20mg o 10mg, Rosuvastatina 10mg o 5mg, Simvastatina 40mg o 20mg, Pravastatina 80mg u 40mg, Lovastatina 40mg, Fluvastatina 80mg y Pitavastatina 4mg o 2mg. c) Intensidad baja (reducción de LDL-C $< 30\%$): Simvastatina 10mg, Pravastatina 20mg o 10mg, Lovastatina 20mg, Fluvastatina 40mg o 20mg y Pitavastatina 1mg.

- 3c. Así en base al perfil del individuo en riesgo y al concepto de intensidad terapéutica, la nueva guía define las siguientes consideraciones de cómo beneficiar a los diferentes tipos de individuos en riesgo cardiovascular ateroscleroso:

3c1. Perfil: Individuo con evento cardiovascular ateroscleroso previo, ≤ 75

- años de edad. Estrategia: Reducción de LDL-C $\geq 50\%$ con estatina de intensidad alta: Indicación A o I-A (vg Atorvastatina 80mg o 40mg o bien Rosuvastatina 40mg o 20mg) (Figura 5).
- 3c2. Perfil: Individuo con evento cardiovascular ateroscleroso previo, ≤ 75 años de edad con intolerancia a intensidad alta. Estrategia: Reducción de LDL-C 31-49% con estatina de intensidad intermedia: Indicación A o I-A (vg Atorvastatina 20mg o 10mg o bien Rosuvastatina 10mg)(Figura 5).
- 3c3. Perfil: Individuo con evento cardiovascular ateroscleroso previo, >75 años de edad. Estrategia: Reducción de LDL-C 31-49% con estatina de intensidad intermedia: Indicación E o IIb-B (vg Atorvastatina 20mg o 10mg o bien Rosuvastatina 10mg). Si el individuo ya está en intensidad alta y no existen problema de seguridad y/o tolerancia, se sugiere continuar intensidad alta (Figura 5).
- 3c4. Perfil: Individuo sin evento cardiovascular ateroscleroso previo, ≥ 21 años de edad con LDL-C ≥ 190 mg/dl. Estrategia: Reducción de LDL-C $\geq 50\%$ con estatina de intensidad alta: Indicación B o I-B (vg Atorvastatina 80mg o 40mg o bien Rosuvastatina 40mg o 20mg). La terapia adyuvante a la estatina con el objetivo de incrementar la reducción de LDL-C (vg Ezetimibe) tiene indicación E o IIa-C (Figura 6).
- 3c5. Perfil: Individuo sin evento cardiovascular ateroscleroso previo, con Diabetes Mellitus, entre 40 y 75 años de edad con LDL-C 70-189mg/dl. Estrategia: Reducción de LDL-C 31-49% con estatina de intensidad intermedia: Indicación A o I-A (vg Atorvastatina 20mg o 10mg o bien Rosuvastatina 10mg). Se propone que si el riesgo cardiovascular calculado con la Ecuación Poblacional Conjunta es $\geq 7.5\%$, la estrategia podría ser reducción de LDL-C $\geq 50\%$ con estatina de intensidad alta: Indicación E o IIa-B (vg Atorvastatina 80mg o 40mg o bien Rosuvastatina 40mg o 20mg) (Figura 7).
- 3c6. Perfil: Individuo sin evento cardiovascular ateroscleroso previo, con Diabetes Mellitus, < 40 o > 75 años de edad, con LDL-C 70-189mg/dl. Estrategia: Reducción de LDL-C 31-49% con estatina de intensidad intermedia: Indicación E o IIa-C (vg Atorvastatina 20mg o 10mg o bien Rosuvastatina 10mg)(Figura 7).
- 3c7. Perfil: Individuo sin evento cardiovascular ateroscleroso previo, sin Diabetes Mellitus, entre 40 y 75 años de edad, con LDL-C 70-189mg/dl y riesgo cardiovascular calculado con la Ecuación Poblacional Conjunta $\geq 7.5\%$. Estrategia: Reducción de LDL-C 31-49% con estatina de intensidad intermedia: Indicación A o I-A (vg Atorvastatina 20mg o 10mg o bien Rosuvastatina 10mg). Se propone que si en base al juicio clínico y la individualización, el riesgo cardiovascular es estimado mayor al calculado (vg historia familiar de ECV precoz, PCR > 2 mg/dl, ICC > 300 UA y/o ITB < 0.9), la estrategia podría ser reducción de LDL-C $\geq 50\%$ con estatina de intensidad alta: Indicación A o IA (vg Atorvastatina 80mg o 40mg o bien Rosuvastatina 40mg o 20mg) (Figura 8).

3c8. Perfil: Individuo sin evento cardiovascular ateroscleroso previo, sin Diabetes Mellitus, entre 40 y 75 años de edad, con LDL-C 70-189mg/dl y riesgo cardiovascular calculado con la Ecuación Poblacional Conjunta ≥ 5 y $< 7.5\%$. Se propone que si en base al juicio clínico y la individualización, el riesgo cardiovascular es estimado mayor al calculado (vg historia familiar de ECV precoz, PCR $> 2\text{mg/dl}$, ICC $> 300\text{UA}$ y/o ITB < 0.9), la estrategia podría ser reducción de LDL-C 31-49% con estatina de intensidad intermedia: Indicación C o Ila-B (vg Atorvastatina 20mg o 10mg o bien Rosuvastatina 10mg), o incluso reducción de LDL-C $\geq 50\%$ con estatina de intensidad alta: Indicación C o Ila-B (vg Atorvastatina 80mg o 40mg o bien Rosuvastatina 40mg o 20mg) (Figura 8).

4. ¿Quién no se beneficia o en quién no se reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares aterosclerosos con el tratamiento reductor del colesterol sanguíneo?

La guía identifica 2 perfiles de individuos, en los cuales la evidencia de ausencia de beneficio es contundente, a saber:

- 4a. Individuos con Insuficiencia Cardíaca clases III-IV NYHA.
- 4b. Individuos con Insuficiencia Renal clase V CKDF (eGFR $< 15\text{ml/min/1.73m}^2$) en terapia dialítica no transitoria. Esta observación es concordante con la guía KDIGO 2013.⁴⁴

Al igual que para la guía conjunta 2013 ACC/AHA para la valoración del riesgo cardiovascular, el autor recomienda la adopción de esta

guía para el tratamiento del colesterol sanguíneo y la reducción del riesgo aterosclerótico en adultos. Esta guía, evolución de las previas, encierra la mejor evidencia científica sobre tres conceptos pivote de la Medicina Moderna; el LDL-C como el principal agente etiopatogénico de la aterosclerosis; la relación directamente proporcional entre magnitud y duración de la brecha entre el LDL-C medido (promedio 130mg/dl) y el LDL-C fisiológico ($< 50\text{mg/dl}$) y la incidencia de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, y la, si bien no absoluta, si contundente, eficiencia de las estatinas para la reducción del LDL-C y el riesgo cardiovascular aterosclerótico. Apliquemos esta herramienta como una de las mejores que tiene el Médico Clínico para tratar y controlar el riesgo cardiovascular y estemos siempre abiertos al análisis de la nueva evidencia.

Bibliografía

1. Laitinen TT, Pahlkala K, Magnussen CG, Viikari JSA, Oikonen M, Taittonen L et al. Ideal Cardiovascular Health in Childhood and Cardiometabolic Outcomes in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2012; 125:1971-1978.
2. Pahlkala K, Hietalampi H, Laitinen TT, Viikari JSA, Ronnema T, Niinikoski H et al. Ideal Cardiovascular Health in Adolescence. Effect of Lifestyle Intervention and Association with Vascular Intima-Media Thickness and Elasticity (The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children STRIP Study. *Circulation* 2013; 127:2088-2096.
3. Shay CM, Ning H, Daniels SR, Rooks CR, Gidding SS, Lloyd-Jones DM. Status of Cardiovascular Health in US Adolescents. Prevalence Estimates from NHANES 2005-2010. *Circulation* 2013; 127:1369-1376.
4. Bambs C, Kip KE, Dinga A, Mulukutla SR, Aiyer AN, Reis SE. Low Prevalence of "Ideal Cardiovascular Health" in a Community-Based Population. The Heart Strategies Concentrating on Risk Evaluation (Heart SCORE) Study. *Circulation* 2011; 123:850:857.

5. Yancy CW. *Is Ideal Cardiovascular Health Attainable?. Editorial. Circulation* 2011; 123:835-837.
6. Shay CH, Ning H, Allen NB, Carnethon MR, Chiuve SE, Greenlund KJ et al. *Status of Cardiovascular Health in US Adults. Prevalence Estimates from the NHANES 2003-2008. Circulation* 2012; 125:45-56.
7. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. *Ideal Cardiovascular Health and Mortality from All Causes and Diseases of the Circulatory System among Adults in the United States. Circulation.* 2012;125(8):987-95.
8. Dong C, Rundek T, Wright CB, Anwar Z, Elkind MSV, Sacco RL. *Ideal Cardiovascular Health Predicts Lower Risks of Myocardial Infarction, Stroke and Vascular death Across Whites, Blacks and Hispanics: The Northern Manhattan Study. Circulation* 2012;125:2945-2984.
9. Morales-Villegas E. *Cardiovascular Health vs Cardiovascular Risk. A 2011 Update: Cardiovascular Risk Stratification, the Basis to Reach Therapeutic Goals. Current Hypertension Reviews* 2011;7:126-136.
10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro J, Kannel WB. *General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. Circulation* 2008; 117:743-753.
11. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson J, Schwartz JS, Smith SC Jr, Sorlie P, Shero ST, Stone NJ, Wilson PW. *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation.* 2013;00:000-000.
12. U.S. Preventive Services Task Force. *Recommendation Statement. Using Nontraditional Risk Factors in Coronary Heart Disease Risk Assessment. Ann Intern Med* 2009; 151:474-482.
13. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fallad Z et al. *2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation* 2010; 122:2748-2764.
14. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MSV et al. *Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk. A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation* 2009; 119:2408-2419.
15. Lloyd-Jones DM. *Cardiovascular Risk Prediction. Basic Concepts, Current Status and Future Directions. Circulation* 2010; 121:1768-1777.
16. De Lemos JA, Rohatgi A. *Separating the Contenders from the Pretenders. Competitive High-Throughput Biomarker Screening in Large Population-Based Studies. Editorial. Circulation* 2010; 121:2381-2383.
17. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. *Cardiovascular Risk-Estimation Systems in Primary Prevention. Do they differ?. Do they make a difference?. Can we see the future?. Circulation* 2010; 122:300-310.
18. Wang TJ. *Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. Circulation* 2011; 123:551-565.
19. Pletcher MJ, Pignone M. *Evaluating the Clinical Utility of a Biomarker. A Review of Methods for Estimating Health Impact. Circulation* 2011; 123:1116-1124.
20. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes JJ. *Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease -Six Year Follow-Up Experience-: the Framingham Study. Ann Intern Med* 1961; 55:33-50.
21. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. *Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Group Investigation. JAMA* 2001; 286:180-187.
22. Dawber TR, Kannel WB. *The Framingham Study. An Epidemiological Approach to Coronary Heart Disease. Circulation* 1966; 34:553-555.
23. Mark DB. *Screening Tests. In Atlas of Cardiovascular Risk Factors; pp 39-55. Editors Gaziano JM, Braunwald E. Ed. Current Medicine LLC 2006.*
24. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. *An Updated Coronary Risk Profile: A Statement for Health Professionals. Circulation* 1991; 83:356-362.
25. Greenland P, Smith SC, Grundy SM. *Improving Coronary Heart Disease Risk Assessment in Asymptomatic People: Role of Traditional Risk Factors and Noninvasive Cardiovascular Tests. Circulation* 2001; 104:1863-1867.
26. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. *Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation* 1998; 97:1837-1847.

27. Morales-Villegas E. Estratificación del Riesgo Cardiovascular. No todos tenemos el mismo riesgo, estratificar es la clave. En *Endocrinología* 1ª Edición 2005. Capítulo 7. Editor Enrique Morales-Villegas. Editorial. Rupestre.
28. Morales-Villegas E. Estratificación del Riesgo Cardiovascular. Del síntoma al genoma. En *Atlas de Endotelio, Aterotrombosis y Estatinas*. 1ª Edición 2010-11. Capítulo 4. Editor Enrique Morales-Villegas. Editorial Atheros.
29. Ruiz-Mori E, Segura-Vega L, Agusti-Campos R. Uso del Score de Framingham como Indicador de los Factores de Riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares en la Población Peruana. *Revista Peruana de Cardiología* 2012;28 (3):128-146..
30. Nambi V, Ballantyne CM. Risky Business. Ten years is not a life. Editorial. *Circulation* 2009; 119:362-364.
31. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF et al. Prediction of Lifetime Risk for Cardiovascular Disease by Risk Factor Burden at 50 Years of Age. *Circulation* 2006; 113:791-798.
32. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H et al. Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321-329.
33. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119:3078-3084.
34. Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF et al. Prevalence and Progression of Subclinical Atherosclerosis in Younger Adults with Low Short-Term but High Lifetime Estimated Risk for Cardiovascular Disease. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDYA Study) and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA Study). *Circulation* 2009; 119:382-389.
35. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fallad Z et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; 122:2748-2764.
36. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook RN. Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297:611-619.
37. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-Reactive Protein and Parenteral History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction. The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation* 2008; 118:2243-2251.
38. Després JP, Lemieux I. Abdominal Obesity and Metabolic Syndrome. *Nature* 2006; 444:881-887.
39. Third Report of the National Cholesterol Education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III. Final Report. *Circulation* 2002; 106:3141-3421.
40. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
41. Reiner Z, Catapano AL, De Becker G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, Agewall S et al. The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the ESC-EAS. *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818.
42. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, McBride P, Eckel RH, Schwartz JS, Goldberg AC, Shero ST, Gordon D, Smith Jr SC, Levy D, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, *Journal of the American College of Cardiology* (2013), doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
43. Black HR, Wilson PWF. Should We Still be LDL-Centric. *Medscape Cardiology*; www.medscape.com; posted 27 December 2011.
44. Tonelli M, Wanner Ch for the Kidney Disease Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, online version <http://annals.org/on/12/12/2013>.

Prevención Primaria en Enfermedad Cardiovascular

Dr. Juan José Badimon
Carlos G. Santos-Gallego, MD*
Belen Picatoste Botija, B Sc*
Dr. Enrique Ruiz Mori

*Research Fellow. Atherosclerosis Research Unit.
Mount Sinai School of Medicina

IMPACTO SOCIAL DE LA ATEROESCLEROSIS

La enfermedad aterosclerótica es una condición patológica caracterizada por el acúmulo de material lipídico en la pared de las arterias. Estudios post-mortem han demostrado que la enfermedad empieza en un estadio muy temprano de la vida y que progresa de una manera silenciosa hasta que se manifiesta clínicamente. Otra característica importante de la aterosclerosis es que se trata de una enfermedad difusa; por ello no debería sorprender encontrar más de un lecho arterial afectado en el mismo paciente.^{1,2} La aterosclerosis y sus manifestaciones clínicas (angina de pecho, infarto de miocardio, embolia, etc.) eran consideradas como la principal causa de morbi-mortalidad entre los países desarrollados. Hoy en día, según los estimados más recientes de la Organización Mundial de la Salud, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares han con-

seguido el título de principal causa de mortalidad a nivel mundial. Por ello ya no se puede calificar como una enfermedad de los países ricos, sino que su impacto se expande también a los países de una renta per capita media e incluso baja.^{3,4} Las causas responsables del incremento en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares son múltiples; por un lado se encuentra el envejecimiento de la población a nivel mundial, por otro lado, y valga como ejemplo los datos de los estudios TORNASOL I y II realizados en el Perú, el incremento en la incidencia de ciertos factores de riesgo en los países en desarrollo (ejemplo hipertensión arterial, obesidad, diabetes, etc.); sin olvidar el hecho positivo de los adelantos terapéuticos a nivel farmacológico y/o del intervencionismo. Estos adelantos han conseguido convertir lo que era una enfermedad aguda en una enfermedad crónica, así la mortalidad tras un infarto en los años 60 era de un 75%; mientras que hoy en día se considera menor del 15%.

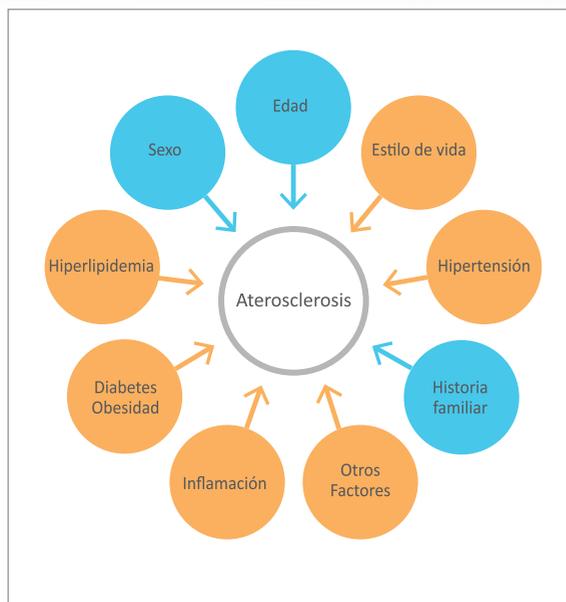


Figura 1. Origen multifactorial de la enfermedad arterioesclerótica.

Así mismo este desarrollo además de reducir la mortalidad, ha traído consigo el aumento de enfermedades que se podrían catalogar de “más nuevas” como son los problemas valvulares cardíacos, insuficiencia cardíaca, etc.; enfermedades que incrementan en gran manera los gastos asociados con la salud a nivel mundial.

Se ha disminuido la mortalidad pero no su impacto; las cifras más recientes en los Estados Unidos muestran un gasto anual con cifras superiores a los 400 billones de dólares (AHA 2008).

GÉNESIS Y DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA

El acúmulo de material lipídico en la pared arterial es consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos responsables de la “en-

trada” y “salida” de colesterol. En condiciones saludables, el endotelio es el responsable del mantenimiento de la integridad de los vasos circulatorios. El endotelio es una monocapa celular que forma como una alfombra de separación entre los tejidos y la sangre circulante. El endotelio reacciona frente a señales hemodinámicas y humorales liberando una serie de sustancias vasoactivas.

Varios son los factores responsables de la progresión de la aterosclerosis (Figura 1). Algunos de estos factores se catalogan de “no modificables” mientras que otros son “modificables”. Entre los factores no-modificables están el género, la edad y la historia familiar o la genética. La mayoría de los factores modificables se podrían controlar fácilmente adoptando un estilo de vida saludable que incluya más ejercicio y una dieta equilibrada. En aquellos casos en que el estilo de vida sano no fuese suficiente, se tendría que recurrir a la farmacología adecuada.

En la figura 2 se presentan los diferentes procesos responsables por el inicio y progresión de las lesiones arterioescleróticas. El ambiente protector generado por un endotelio funcionalmente sano se convierte en pro-aterogénico por la presencia y coexistencia de factores de riesgo facilitando el inicio y desarrollo de las lesiones arterioescleróticas. Entre todos los factores de riesgo, los niveles altos de LDL-Colesterol están considerados como una de las causas principales de la disfunción endotelial y del desarrollo de lesiones arterioescleróticas.⁵ Entre las diferentes LDLs, las más pequeñas son las más aterogénicas por su elevada densidad y mayor susceptibilidad a ser oxidadas. Estas LDL más pequeñas tienen una concentración especialmente alta entre la población diabética.⁶ La disfunción endotelial no sólo va a favorecer la penetración del material lipídico al

espacio subendotelial, sino que también desencadena una serie de respuestas pro-inflamatorias via diferentes mediadores (TNF-alfa, Interleukina (IL)-1, MCSF, etc.) que perpetúan el proceso de activación y reclutamiento celular. Durante la oxidación del material lipídico se forman ciertos tipos de sustancias inflamatorias como la LpPLA2. El colesterol oxidado es uno de los agentes más citotóxicos e inflamatorios del organismo. En respuesta a este estímulo inflamatorio, el endotelio expresa unas proteínas adhesivas y quimotácticas (Selectinas, ICAM, VCAM) que promueven el reclutamiento de los monocitos circulantes hacia la interfase sangre-pared y que por diapedesis penetran en la pared arterial. Los monocitos son la primera línea de defensa frente a los agentes inmunológicos y nocivos. El monocito una vez en la pared arterial se transforma en macrófago y desarrolla su papel protector frente a la arterioes-

clerosis fagocitando via receptores "scavengers o basura" el exceso de colesterol acumulado en la pared arterial convirtiéndose en "células espumosas" debido a su contenido en lípidos. La citotoxicidad de los lípidos oxidados en los macrófagos induce un proceso apoptótico responsable por la muerte celular y liberación del contenido citosólico. Entre el material liberado se destacan los lípidos oxidados, las metaloproteinasas y otros agentes como factor tisular. Este proceso de apoptosis será responsable de perpetuar el proceso de reclutamiento celular y el engrosamiento de la pared celular (lípidos oxidados), la actividad lítica de las metaloproteinasas incrementa la fragilidad de las lesiones generando una placa vulnerable. Otros procesos secundarios afectando la migración y proliferación de las células musculares lisas formarán un caparazón fibrótico. Los macrófagos apoptóticos también son la fuente

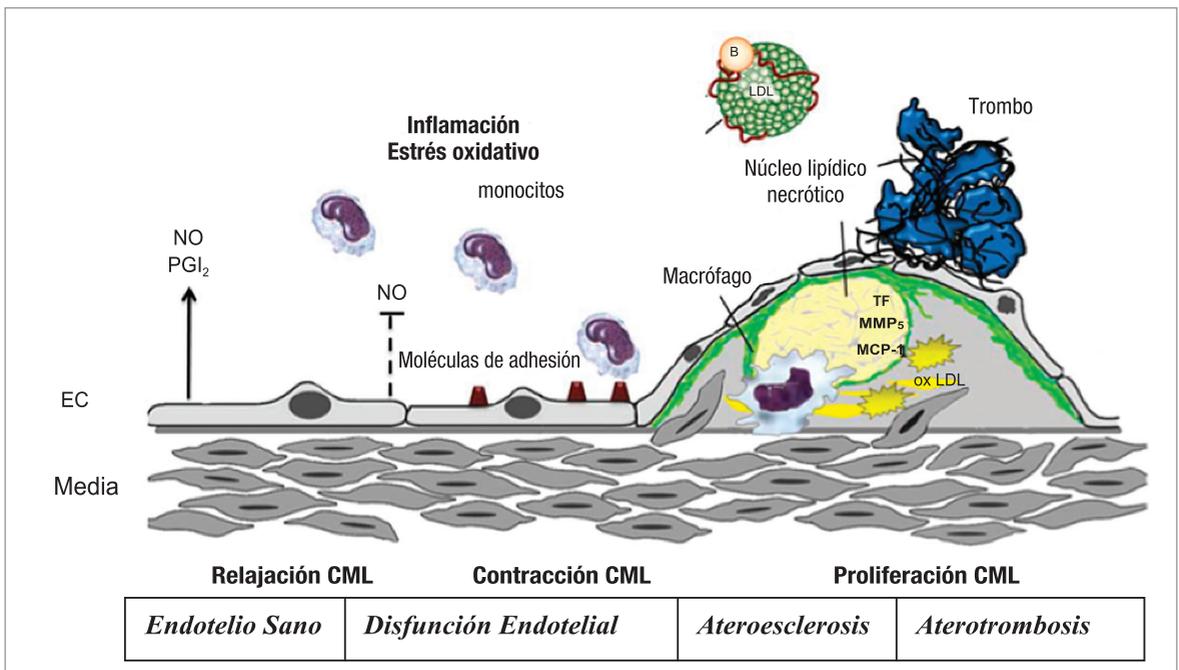


Figura 2. Génesis y progresión de la aterosclerosis.

del factor tisular y por tanto responsables de la trombogenicidad de las lesiones vulnerables tras su disrupción. La disrupción de estas lesiones de alto riesgo facilita la interacción del factor tisular con la sangre circulante generando un trombo agudo que será el responsable de las manifestaciones clínicas. (Figura 2)

En condiciones saludables, el equilibrio entre la entrada y la salida de colesterol es mantenida por las lipoproteínas HDL que son capaces de extraer el exceso de colesterol depositado en la pared arterial y llevarlo de nuevo hacia el hígado para su metabolización y eliminación; proceso conocido como transporte reverso de colesterol (RCT).^{1,7,8}

HETEROGENICIDAD DE LAS LESIONES ATEROESCLERÓTICAS. PAPEL DE LAS LESIONES VULNERABLES EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

A pesar de tener los mismos factores de riesgo, la misma genética, estilo de vida, dieta, etc.; estudios patológicos han documentado la heterogenicidad de las lesiones en un mismo paciente. El riesgo de sufrir una complicación trombótica está más asociado a la composición bioquímica y celular de la lesión que a su severidad estenótica. Estudios patológicos realizados entre sujetos fallecidos por causa cardiovascular han asociado la presencia de un trombo anclado sobre una lesión rota como la causa de la muerte del paciente. Las lesiones vulnerables o de alto riesgo comparten ciertas características histológicas. Bajo un punto de vista histológico, no son muy estenóticas (<50% de obstrucción), tienen un centro necrótico rico en lípidos extracelular que está se-

parado del flujo circulatorio por una caparazón fibrótica muy pequeña (< 75µm), así como una marcada neovascularización. Estas características son muy útiles para identificar la existencia de estas lesiones usando técnicas de imagen. A nivel celular, estas lesiones contienen una elevada densidad de macrófagos y células T, primordialmente localizadas alrededor del centro necrótico y en los hombros de las lesiones. La existencia de dos zonas con una diferente densidad (el corazón necrótico-lipídico y el caparazón fibrótico) expuestas a los constantes impulsos cardiacos genera la inestabilidad y la ruptura de estas lesiones.⁹

El alto contenido lipídico del corazón necrótico de las lesiones vulnerables ayuda a pensar que la reducción del contenido lipídico de las lesiones podría de alguna manera ayudar a su estabilización. Al mismo tiempo, no se debe olvidar que, a pesar de que no todas las placas rotas se manifiestan como un evento agudo coronario, la presencia de un trombo en la mayoría de los eventos agudos, pone de manifiesto la importancia de una terapia antitrombótica en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

USO DE LA IMAGEN PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El uso de criterios globales y biomarcadores en la evaluación del riesgo cardiovascular son tópicos que se desarrollan en otro capítulo, sin embargo es necesario revisar brevemente el uso de las técnicas de imagen como herramienta para la estratificación del riesgo de los pacientes.^{10,11}

La técnica actualmente de referencia para documentar regresión de placa es la **Ecografía**

intravasculár (IVUS), considerada superior a la angiografía coronaria en la cuantificación de la estenosis, se usa en muchos ensayos clínicos para monitorizar la respuesta (regresión de placa) a la terapia.^{12,13} La aparición de nuevas técnicas como la histología virtual y la tomografía de coherencia óptica aporta importante información adicional. No obstante, la naturaleza invasiva de estas técnicas limita en gran manera su uso generalizado en prevención primaria.^{10,11}

Grosor íntima-media carotídeo (GIMc).- Es una técnica no invasiva, rápida, que no involucra radiaciones ionizantes y se ha usado como marcador indirecto (surrogate end-point) en ensayos clínicos. El primer estudio donde se utilizó fue el ARIC.¹⁴ No obstante, sólo evalúa el volumen de la lesión, no su composición. Aunque fácil de hacer, requiere personal entrenado debido a su baja reproducibilidad. Su moderado poder predictivo hace que añada poco a los criterios globales de riesgo como el Framingham, Reynolds, etc.¹⁵

No obstante, probablemente debido a su disponibilidad, se sigue usando como objetivo indirecto de valoración en ensayos clínicos como se hizo en los estudios ARBITER en los que la combinación de niacina y simvastatina demostró regresión de lesiones carotídeas.^{16,17}

Calcio en arterias coronarias (CAC).- La detección del calcio coronario se expresa mediante el score de Agatston (marcador indirecto de aterosclerosis coronaria) ofrece una información diagnóstica y pronóstica independientemente del género y la raza.^{18,19} Además, mostró una mejora en la predicción en individuos con un riesgo cardiovascular intermedio según el criterio de Framingham.²⁰ Es una técnica rápida y altamente reproducible, pero su uso

está limitado por su costo y su disponibilidad; además, el uso de radiaciones ionizantes puede suponer un inconveniente en la población joven, principalmente en mujeres (aunque estrategias modernas reducen la radiación). Conviene destacar que el límite para considerar patológico un CAC no es absoluto, sino que es preferible usar un percentil corregido según género, edad y raza.

Hay que subrayar que la ausencia de CAC no excluye la presencia de placa no calcificada. En la población asintomática, un score de 0 se asocia con bajo riesgo, pero en población sintomática con evidencia clínica de isquemia miocárdica, un CAC de 0 puede asociarse con una tasa de eventos anual de hasta el 3,6%.^{21,22}

Tomografía computarizada multidetector (TCMD).- Esta técnica además de valorar el calcio coronario, permite la realización de angiografía no invasiva. Es una técnica rápida, que permite evaluar el árbol coronario de manera fiable, con un alto valor predictivo negativo, cada vez disponible en más centros y con la ventaja de que permite cuantificar simultáneamente CAC y estenosis lumenares. Como desventajas, destacan el uso de contrastes y radiaciones ionizantes, la necesidad de ajustar la frecuencia cardíaca durante la exploración, que aporta información anatómica pero no funcional, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones seleccionadas (aunque recientemente se están ampliando los datos a un mayor número de poblaciones) y que la presencia de una cifra alta de calcio dificulta la interpretación de la angiografía por tomografía computarizada. No obstante, los nuevos estudios han reducido radicalmente la cantidad de radiación utilizada. La TCMD ofrece una gran resolución espacial, lo que

redunda en una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de estenosis coronaria que la angiografía por resonancia magnética.²³ No sólo es excelente para la evaluación de estenosis lumenares, sino también para la detección no invasiva de la composición de las lesiones. Por ejemplo, se puede establecer la histología de una placa (fibrosa, lipídica, calcificada) según su atenuación (en unidades Hounsfield). Así mismo ofrece un elevado valor pronóstico, pues las placas que causan un IAM se caracterizan por un remodelado positivo, placa pobre en calcio y calcificaciones puntuales respecto a las placas consideradas más estables; además, en un seguimiento de 27 meses, las placas de baja atenuación o con remodelado positivo eran más susceptibles de causar un infarto de miocardio (con un hazard ratio de 22,8).^{24,25}

Resonancia Magnética.- Se trata de una técnica que permite una alta resolución espacial, mientras que la variabilidad del observador y entre observadores es muy pequeña, lo que permite reducir el tamaño muestral de los estudios. Ofrece información no sólo sobre el tamaño de la lesión, sino también sobre su composición, e incluso las nuevas tecnologías parecen identificar el estado inflamatorio de las lesiones. Características todas ellas asociadas con predisposición a la fragmentación de lesiones y formación de trombos.

Pese a los recientes avances técnicos, su aplicación a las arterias coronarias sigue siendo limitada, con cifras de sensibilidad y especificidad para detectar estenosis coronaria menores que las de la TCMD. Otro de los inconvenientes que presenta esta técnica es su reducida accesibilidad, pues es cara y requiere de centros y personal especializado para su adecuada interpretación.

Una de las mayores ventajas de esta técnica radica es el no usar radiación ionizante, lo que permite su uso seriado para valorar intervenciones terapéuticas (al visualizar la Aorta y las coronarias). Por ejemplo, la RM ha permitido visualizar la regresión de la placa aterosclerótica carotídea que se produce tras el inicio del tratamiento intensivo con estatinas. Asimismo, la RM ha puesto de manifiesto el efecto beneficioso de la combinación de estatinas y niacina frente a estatinas solas en el objetivo primario de reducir la carga aterosclerótica en las carótidas.²⁶⁻²⁸

Los avances más recientes, **molecular imaging**, consiste en aprovechar todo el conocimiento sobre la génesis y progresión de las lesiones ateroscleróticas para desarrollar reactivos de contraste unidos a péptidos o incluso anticuerpos que selectivamente identifican la presencia de ciertas proteínas asociadas con procesos moleculares. Por ejemplo el uso de 18FDG se ha utilizado para monitorizar el efecto de diferentes intervenciones en la "actividad" o estado inflamatorio de las lesiones.^{29,30}

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA. PAPEL DE LOS LÍPIDOS

Como se observa en la Figura 1, el origen multifactorial de la enfermedad aterosclerótica sugiere que el mejor tratamiento sería aquel que cubriese todos los factores de riesgo que coexisten en el mismo sujeto y que se instaurase lo antes posible. Por ello, hay que hacer mucho hincapie en la importancia de la adaptación de un estilo de vida saludable. Multitud de estudios han demostrado los beneficios de un estilo de vida saludable y ejercicio sobre la lipemia, hipertensión arterial e incluso diabe-

tes, y por tanto en la enfermedad cardiovascular. La evidencia más reciente de los múltiples e importantes beneficios cardiovasculares de una dieta mediterránea es el estudio PREDIMED.³¹ Pero desafortunadamente estos cambios de hábito son bastante difíciles de implementar a largo plazo en la población adulta. Varios estudios están actualmente en activo enfocados a investigar el éxito de esta intervención en la población infantil (estudios en colegios de primaria en Colombia y España).

Estudios epidemiológicos (Framingham, PROCAM, etc.) han establecido claramente la asociación entre unos niveles elevados de colesterol y el riesgo cardiovascular. También se ha comentado la posibilidad de estabilizar las lesiones vulnerables al reducir su contenido lipídico. Estas observaciones postulaban la posibilidad de reducir el riesgo cardiovascular al bajar los niveles incrementados de colesterol. Esta posibilidad está hoy en día más que demostrada con diferentes intervenciones.

Dos son las fuentes del colesterol plasmático, por un lado el colesterol *endógeno*, sintetizado de novo por el hígado y por otro lado, el *exógeno* o asimilado a partir de la dieta. Una dieta equilibrada, con su reducido contenido en grasas, tendría como consecuencia directa una reducción en los niveles de colesterol exógeno. Hoy en día somos bastante afortunados al disponer de estatinas, las estatinas son fármacos capaces de reducir la síntesis de colesterol *endógeno* y con ello reducir los niveles circulantes de colesterol. La efectividad de las estatinas está demostrada a través de varios estudios de intervención. Los datos más recientes son los de un meta-análisis que ha concluido que “la reducción de mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares y revascularización observados en personas sin evidencia de enfer-

medad cardiovascular asociado al tratamiento con estatinas se ha conseguido sin incremento en los efectos adversos”.³² De hecho se postula que las estatinas son responsables de la reducción del 40% de eventos cardiovasculares.³³ La asociación entre lípidos circulantes y riesgo cardiovascular prometía que una intervención más agresiva produciría un efecto hipolipemiante más intenso, y esto generaría mayores beneficios clínicos. Esta observación acuñó la hipótesis “the lower the better” (*cuanto más bajo mejor*). Esta idea ha demostrado ser correcta en varios estudios clínicos (IDEAL, TNT, PROVE-IT) donde el tratamiento más intenso resultó en mayores beneficios. Incluso el estudio METEOR, utilizando rosuvastatina 40mg/d fue capaz de regresionar placas coronarias ya establecidas.³⁴

Basados en estos estudios se publicaron Guías recomendando los niveles de colesterol más adecuados para prevenir la enfermedad cardiovascular. Tras una revisión general de las Guías de distintos países se podía concluir que niveles de LDL-Colesterol menores de 130mg/dl se considerarían *normales*, mientras que cifras menores de 100mg/dl serían considerados *óptimos* en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. En condiciones de prevención secundaria, estas cifras serían mucho más estrictas ya que menores de 100mg/dl serían considerados *normales* y como *óptimos* niveles de menos de 70 mg/dl. Aunque también hay una corriente de pensamiento que, basado en los análisis de sub-grupos de algunos de los estudios clínicos más recientes, recomiendan el llegar a unos niveles de LDL-Colesterol todavía menores.

La postulación de estos niveles de LDL-Colesterol ha generado un problema bastante importante. ¿Qué hacer en aquellas situaciones

donde a pesar de dar las dosis más altas de estatinas toleradas no se alcanzan los niveles recomendados de LDL-Colesterol? Es importante recordar que este escenario es mucho más frecuente de lo que se cree, como muestra el estudio EUROASPIRE III.³⁵ Una posibilidad sería el dar dosis más elevadas de estatinas corriendo el riesgo de incrementar los efectos adversos. En relación con dosis elevadas de estatinas, se tendría que tener en cuenta los estudios más recientes que asociaron las dosis de 80mg de simvastatina con un riesgo inaceptable de miopatías y de rhabdomiolisis que llevaron a retirar del uso esta dosis. Por otro lado, subanálisis de los estudios PROVE-IT y JUPITER sugieren que dosis elevadas de atorvastatina y rosuvastatina dificultan el control de la glicemia en pacientes diabéticos.^{36,37} Incluso la Food and Drug Administration (FDA) en el 2012 ha publicado una nota de aviso al respecto (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm). Otros estudios han asociado dosis "altas de estatinas" (Rosuvastatina >10mg, Atorvastatina >20mg y Simvastatina >20mg) con daño renal.^{38,39}

Estudios posteriores parecen invalidar estas observaciones. Otros estudios han demostrado que los diabéticos, debido a su mayor riesgo cardiovascular, es la población que más se beneficia de la terapia hipolipemiente con estatinas. De igual manera, estudios más recientes están en desacuerdo con el postulado daño renal de las estatinas.⁴⁰

Seguramente el estudio más importante relacionado con la seguridad y efectividad de las distintas estatinas es el meta-análisis (incluye a más de 250 mil sujetos y 135 estudios randomizados) recientemente publicado.^{41,42} Los autores concluyen que los efectos adversos con estatinas son bastante infrecuentes. Las estati-

nas per se no incrementan los procesos oncológicos, pero si tienen una tendencia a inducir diabetes y que pravastatina y simvastatina son las mejor toleradas. Las conclusiones de estos autores debe ser contrabalanceadas con los beneficios asociados a la mayor potencia hipolipemiente de las otras estatinas disponibles.

Quizás, en aquellos casos donde se necesita un mayor efecto hipolipemiente, para evitar entrar en la discusión de estatinas y diabetes citada, se podría plantear la posibilidad de asociar una estatina con ezetimibe. El ezetimibe es un inhibidor de la reabsorción intestinal del colesterol. Su coadministración con estatinas resulta en un efecto hipolipemiente adicional del 20%.^{43,44} En este punto es importante el tener en cuenta que hasta el momento actual no hay ninguna evidencia de que la combinación estatina+ezetimibe reduzca los eventos cardiovasculares. Hay que esperar a la publicación del estudio IMPROVE-IT.⁴⁵ Simplemente se esperaría que una reducción más intensa del colesterol sistémico que se conseguiría con esta combinación resultaría en mayores beneficios cardiovasculares; suposición todavía no demostrada para ezetimibe.

Las estatinas tienen una efectividad estimada de reducción de eventos cardiovasculares entre un 40 a 50% gracias a la reducción de los niveles elevados de LDL-C; pero esto quiere decir también que todavía hay un elevado número de eventos que tienen lugar a pesar de la terapia con estatinas y niveles de LDL-Colesterol recomendados; esto es lo que se define como "*riesgo residual*".⁴⁶ Para reducir este riesgo residual, una posibilidad podía ser el subir los niveles de HDL o *buen colesterol*. Los mismos estudios epidemiológicos que mostraban la asociación entre los niveles de colesterol y riesgo cardiovascular (Framingham, PROCAM,

etc.), también demostraron la existencia de una relación inversa entre los niveles de HDL y el riesgo cardiovascular. Incluso se postuló que un incremento de 1% de los niveles de HDL-Colesterol reducen el riesgo cardiovascular en un 4%.⁴⁷ La hipótesis de la actividad antiaterogénica de los niveles elevados de HDL también estaba apoyado por algunas observaciones efectuadas entre las poblaciones de esquimales con su ingesta de pescado, mujeres pre- y post-menopáusicas e incluso en animales transgénicos; donde básicamente los niveles bajos de HDL estaban asociados con aterosclerosis acelerada mientras los valores altos estaban asociados con un efecto protector.

Lo que se podía considerar un dogma, está siendo actualmente muy controvertido en función de los estudios más recientes. Resultados de los estudios ACCORD,⁴⁸ AIM-HIGH,⁴⁹ ILLUMINATE,⁵⁰ DAL-Outcomes⁵¹ y más recientemente el HPS2-THRIVE parecen contradecir la hipótesis de los efectos protectores de las HDL.

La realidad es que la mayoría de estos estudios han sido severamente criticados tanto por su diseño como por la selección de la población a estudiar. El estudio ACCORD no demostró ningún beneficio de la combinación simvastatina+fenofibrato frente a la estatina en pacientes diabéticos. Pero es importante resaltar que a pesar de los resultados negativos del estudio, otros investigadores del mismo ACCORD han publicado artículos sobre los beneficios de la combinación en grupos con HDL bajas y Triglicéridos elevados (> 240mg/dl); población que en primer lugar es la que debería de recibir esta combinación.⁴⁸ Todavía más reciente es la noticia que la EMA (FDA europea) acaba de aprobar a la combinación simvastatina con fenofibrato para tratar pacientes con hiperlipidemia mixta (triglicéridos y LDL-C elevados con

HDL-C bajo) a pesar de los resultados negativos del estudio ACCORD.

En relación con los estudios AIM-HIGH y el HPS-2, se ha criticado que la población estudiada no era de alto riesgo debido a los estrictos criterios de inclusión que requerían unos niveles de LDL-Colesterol de < 70mg/dl. El estudio AIM-HIGH que comparaba estatina frente a estatina+niacina, fue terminado antes del tiempo establecido debido al reducido número de eventos. El estudio HPS-2, comparó simvastatina frente a simvastatina más niacina y laropirant, concluyó que no hay beneficios con el tratamiento combinado; de hecho reportó un elevado número de efectos adversos. De nuevo, los valores medios de la población al inicio del estudio eran de 60 mg/dl de LDL-Colesterol y de 44 mg/dl de HDL-Colesterol. Muchos clínicos se preguntan la necesidad de recetar niacina a sujetos con ese perfil lipídico dado que obviamente se trata de una población de bajo riesgo cardiovascular. Los autores también reportaron un número muy elevado de efectos adversos en el grupo que recibió el tratamiento combinado, número muy superior al reportado en el AIM-HIGH. Una crítica muy importante es que los autores asumen totalmente que la administración de laropirant (un inhibidor del receptor de la Prostaglandina D) era totalmente inocuo.

Recientemente una nueva clase de medicinas, los inhibidores de la proteína transportadora de los ésteres de colesterol (CETP-Inh), está siendo estudiada como posible mecanismo para subir los niveles de HDL-Colesterol. Los dos primeros agentes de esta clase, Torcetrapib y Dalcetrapib, han parado su desarrollo clínico. El Torcetrapib demostró unos efectos deletéreos mientras que el Dalcetrapib no demostró ningún beneficio. Todavía hay dos agentes más en desarrollo, Ana-

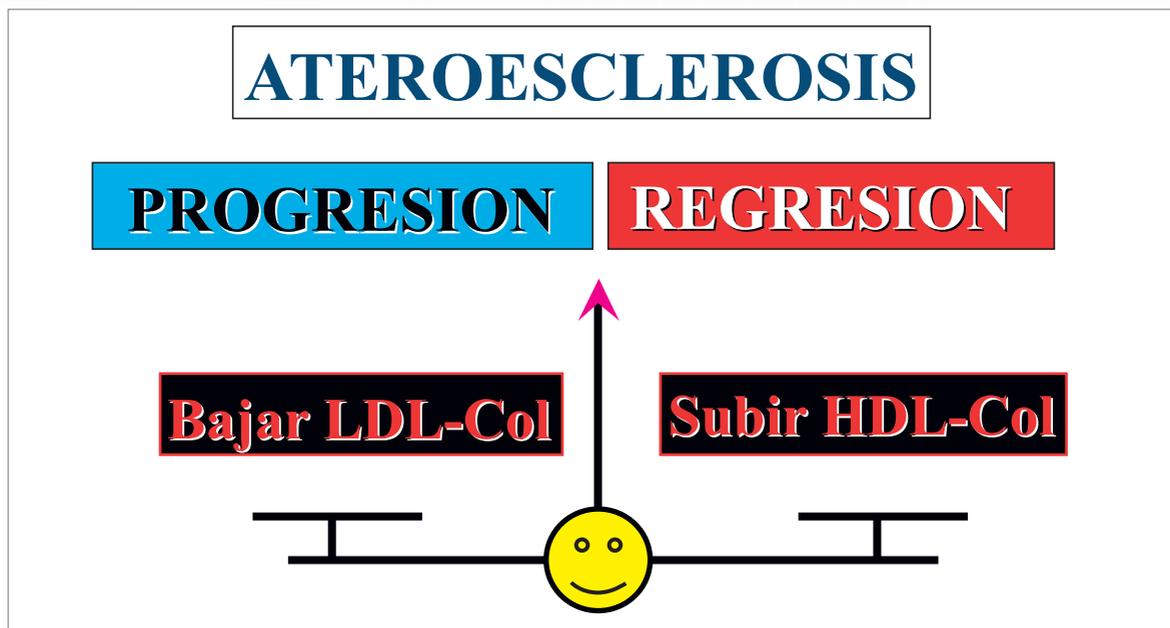


Figura 3. El mejor tratamiento para la prevención de la enfermedad aterosclerótica.

cetrapib⁵² y Evacetrapib.⁵³ Estos dos agentes están siendo investigados en estudios clínicos de fase III y se tendrá que esperar a su finalización. Lo que si es importante de destacar es que estos dos agentes se diferencian de los anteriores en que además de subir los niveles de HDL-Colesterol, también tienen un marcado efecto inhibidor de los niveles de LDL-Colesterol. Por ello, en caso de que los estudios de fase III sean positivos, será difícil el concluir si los efectos beneficiosos son debidos al efecto sobre las HDL, sobre las LDL o sobre ambos.

Los resultados de estos estudios hay que analizar en base a estudios mecanísticos que demuestren una diferencia entre la “cantidad” y la “calidad” de las HDL. Y lo que se debe tener en cuenta es que si no se puede subir los niveles de HDL-Colesterol bueno y eficiente por métodos farmacológicos, de ninguna manera anula las numerosas evidencias que han de-

mostrado los efectos beneficiosos de incrementar las HDL por medios dietéticos, ejercicio o incluso al dejar de fumar.

A pesar de la reciente controversia sobre los beneficios de las HDL, se podría plantear que el tratamiento más efectivo en la prevención primaria e incluso en prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares, es el reducir los niveles elevados de LDL-Colesterol e incrementar los niveles bajos de HDL-Colesterol. Básicamente se buscaría bajar las LDL reduciendo la entrada de colesterol a la pared arterial y subiendo las HDL buenas facilitando la retirada del exceso de colesterol acumulado en las paredes arteriales (Figura 3). Otro punto muy importante a tener en cuenta, dado el temprano inicio y la silenciosa progresión de la enfermedad, es iniciar los métodos preventivos lo antes posible para evitar la manifestación clínica de la enfermedad.

SUMARIO

La arterioesclerosis y sus manifestaciones aterotrombóticas tienen un gran impacto socioeconómico a nivel mundial. El temprano inicio y su progresión silenciosa dificultan en gran manera su diagnóstico pre-clínico. Estudios de población han asociado ciertos factores de riesgo con un elevado riesgo cardiovascular. Por ello, el **mayor** tratamiento en la prevención de la enfermedad arterioesclerótica es un control racional de todos los factores de riesgo presentes en un mismo sujeto. Prevención que debe de iniciarse tan pronto como se detecta la presencia de factores de riesgo. La adopción de un estilo de vida más saludable (dieta, ejercicio y dejar de fumar) debe de ser el primer paso. En caso de que esto no fuese suficiente, una terapia con estatinas debería de ser considerada sin olvidar el importante papel que tienen las HDL en la génesis y progresión de la enfermedad arterioesclerótica.

Bibliografía

1. Badimon JJ, Ibanez B. Increasing high-density lipoprotein as a therapeutic target in atherothrombotic disease. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:323-33.
2. Giannarelli C, Klein RS, Badimon JJ. Cardiovascular implications of HIV-induced dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2011;219:384-9.
3. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard. *Lancet* 2008;372:1988-96.
4. Laslett LJ, Alagona P, Jr., Clark BA, 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:S1-49.
5. Giannarelli C, Zafar MU, Badimon JJ. Prostanoid and TP-receptors in atherothrombosis: is there a role for their antagonism? *J Thromb Haemost* 2010;104:949-54.
6. Lupattelli G, Marchesi S, Roscini AR, et al. Direct association between high-density lipoprotein cholesterol and endothelial function in hyperlipemia. *Am J Cardiol* 2002;90:648-50.
7. Badimon JJ, Santos-Gallego CG, Badimon L. [Importance of HDL cholesterol in atherothrombosis: how did we get here? Where are we going?]. *Rev Esp Cardiol* 2010;63 Suppl 2:20-35.
8. Santos-Gallego CG, Giannarelli C, Badimon JJ. Experimental models for the investigation of high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:266-76.
9. Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:35-44.
10. Ibanez B, Badimon JJ, Garcia MJ. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. *Am J Med* 2009;122:S15-25.
11. Badimon JJ, Santos-Gallego CG, Torres F, Castillo J, Kaski JC. Nuevas herramientas en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2011; Supl 11:21-8.
12. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-6.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
14. Howard G, Burke GL, Evans GW, et al. Relations of intimal-medial thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Atherosclerosis Risk in Communities. Stroke* 1994;25:1581-7.
15. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:182-5.
16. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2721-6.

17. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361:2113-22.
18. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860-70.
19. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:17-23.
20. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
21. Henneman MM, Schuijff JD, Pundziute G, et al. Noninvasive evaluation with multislice computed tomography in suspected acute coronary syndrome: plaque morphology on multislice computed tomography versus coronary calcium score. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:216-22.
22. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1613-22.
23. Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 2010;152:167-77.
24. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:319-26.
25. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49-57.
26. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:249-52.
27. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, 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.
28. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, 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.
29. Rosenbaum D, Millon A, Fayad ZA. Molecular imaging in atherosclerosis: FDG PET. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:429-37.
30. de Haas HJ, van den Borne SW, Boersma HH, Slart RH, Fuster V, Narula J. Evolving role of molecular imaging for new understanding: targeting myofibroblasts to predict remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1254:33-41.
31. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
32. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
33. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
34. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
35. Cooney MT, Kotseva K, Dudina A, De Backer G, Wood D, Graham I. Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease : a report from the EUROASPIRE III investigators. *Eur J Prev Cardiol* 2012; Apr 18.
36. Axson K, Berger JS, Schwartzbard AZ. Statins and diabetes: the good, the bad, and the unknown. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:299.
37. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
38. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013;346:f880.

39. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610.
40. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
41. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades A. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;Feb 27.
42. Naci H, Brugts JJ, Ades T. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins: A Study-Level network Meta-Analysis of 246955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:1-10.
43. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415-27.
44. Ibanez B, Badimon J. Ezetimibe: one step beyond in the battle against atherosclerosis. *Future Lipidol* 2006;1:255-66.
45. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156:826-32.
46. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-10.
47. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-14.
48. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
49. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
50. Barter PJ, Rye KA, Tardif JC, et al. Effect of torcetrapib on glucose, insulin, and hemoglobin A1c in subjects in the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Circulation* 2011;124:555-62.
51. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99.
52. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010;363:2406-15.
53. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;306:2099-109.

Prevención Secundaria en Enfermedad Cardiovascular

Dr. Ricardo Iglesias

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es un fenómeno sistémico

La enfermedad cardiovascular continúa produciendo devastadoras consecuencias en la salud de la población mundial.

La implicancia clínica de este problema sanitario es impactante, cada 26 segundos una persona sufrirá un evento vascular y cada minuto, alguien morirá por ello.

La aterosclerosis es actualmente la causa de la mayor mortalidad en el mundo occidental y millones de personas padecen manifestaciones clínicas en alguno de los territorios vasculares involucrados en la enfermedad. Cerca de 35 millones de personas sufren un evento coronario o cerebrovascular cada año y el 50% de los mismos ocurren en personas con enfermedad vascular pre-existente.

El proceso aterosclerótico es un fenómeno sistémico, al padecer un episodio clínico en

algún segmento vascular específico, el riesgo de sufrir nuevos eventos en otro segmento alejado del inicial se incrementa notablemente. Después de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM), se eleva más de 3 veces la posibilidad de padecer un segundo IAM o un accidente cerebrovascular (ACV). Después de padecer un ACV, el 25% de los pacientes sufrirán otro ACV o un IAM dentro de los dos años subsiguientes. Después del diagnóstico de vasculopatía arterial periférica de los miembros inferiores el 25% de los pacientes morirá como consecuencia de un IAM o ACV.

La implementación de estrategias de prevención secundaria tiene como objetivo estabilizar, demorar y/o revertir el daño vascular generado por el proceso aterosclerótico. Se demostró claramente que las mismas incrementan la sobrevida global, mejoran la calidad de la misma y disminuyen la incidencia de nuevos eventos vasculares, como así también la necesidad de procedimientos de revascularización.

Impacto Clínico Cuando Fracasan las Medidas de Prevención

El seguimiento de los pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) constituye uno de los paradigmas de la prevención secundaria.

La CRM mejora la supervivencia significativamente en las poblaciones de mayor riesgo, pacientes con disfunción ventricular isquémica, baja fracción de eyección y con evidencias de miocardio hibernado.

Lamentablemente, con los años, este beneficio se atenúa debido a la enfermedad de los puentes y la progresión del proceso aterosclerótico de las arterias nativas, fenómeno ligado íntimamente a la falta de control de los factores de riesgo cardiovascular o ante la falta de adherencia a los tratamientos cardioprotectores.¹

En el registro CASS (Coronary Artery Surgery Study) con 8.821 pacientes, los factores relacionados con la mortalidad a largo plazo fueron la diabetes, el sobrepeso, el tabaquismo, la enfermedad de la arteria descendente anterior y el uso de puentes venosos. Otros estudios con un seguimiento mayor a los 25 años agregan la edad, el colesterol total y la hipertensión arterial.

El análisis retrospectivo de los factores de riesgo en 6.428 pacientes operados, determinó que al menos 1 de estos factores estaba presente en el 90% de los fallecidos. El riesgo de mortalidad asciende 1,64 veces cuando está presente 1 factor de riesgo y a 3,95 cuando están presentes 4 de ellos.

El estudio PREVENT IV con 2.970 pacientes sometidos a CRM y seguidos en forma prospectiva, observó que cuando se subutilizaron los

habituales fármacos cardioprotectores (aspirina, betabloqueantes, hipolipemiantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) la evolución de estos pacientes fue peor. Los que a los 2 años cumplían con menos del 50% del tratamiento indicado presentaron un 8% de infarto y muerte comparado con el 4% de aquellos que continuaron con un tratamiento completo.²

El conjunto de evidencia presentado en estudios clínicos demuestra claramente que los pacientes que padecieron un evento cardiovascular se benefician con un control estricto y permanente de los factores de riesgo cardiovascular y de la adherencia a los fármacos cardioprotectores.

Bases Fisiopatológicas del Proceso Aterosclerótico

La aterosclerosis es una enfermedad caracterizada por engrosamiento y rigidez de la pared arterial. Este proceso es debido al depósito de lípidos en la intima arterial rodeados de tejido fibroso, con el agregado de células sanguíneas, carbohidratos y calcio, lo que constituye la llamada placa ateromatosa.

Las alteraciones micro y macrovasculares resultantes de la enfermedad aterosclerótica, son los elementos que encontramos al final del camino de un proceso de muchos años de evolución.

La disfunción endotelial antecede a las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad cardiovascular, y se la considera la causa principal de las complicaciones asociadas. La integridad del endotelio es clave para una adecuada regulación del flujo sanguíneo microvascular.

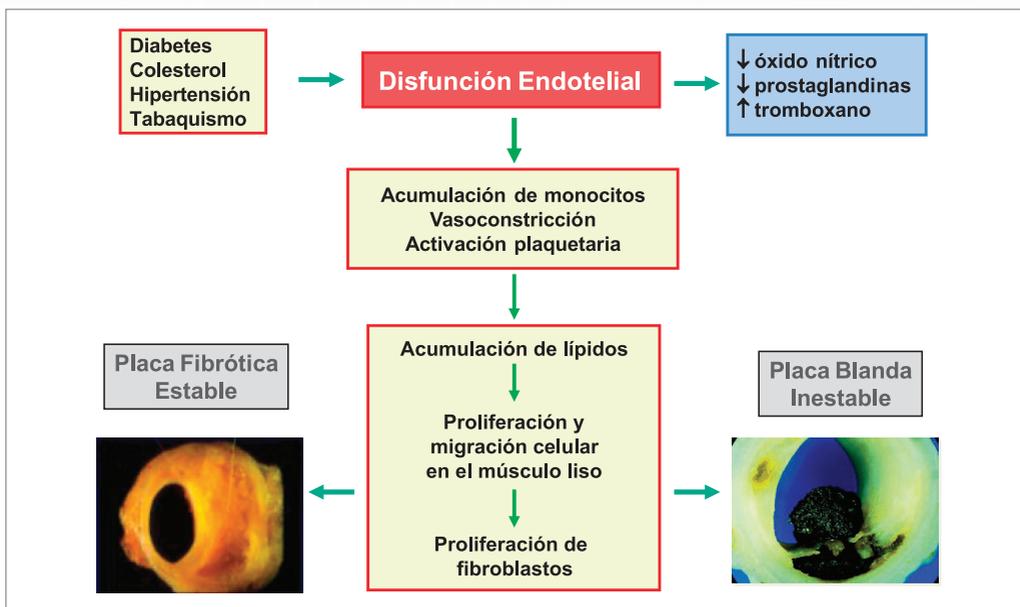


Figura 1. Desarrollo del proceso aterosclerótico.

Los factores de riesgo cardiovascular lesionan el endotelio vascular y esta injuria compromete su función regulatoria. Se genera un desequilibrio entre la producción de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, factores antiagregantes y proagregantes y la síntesis de factores de crecimiento. Al vencerse la barrera protectora de la pared arterial, se desarrollan mecanismos inflamatorios dentro de la misma, iniciando la base de la placa de ateroma. (Figura 1).

Las lipoproteínas en el interior de la pared son rápidamente captadas por los macrófagos de la pared arterial, los cuales fagocitan el material irritante y mediante la acción de los fibroblastos se produce un proceso de cicatrización.³ Este fenómeno conlleva a la obstrucción parcial y progresiva del lumen arterial provocando diferentes grados de isquemia.

Otras veces esta placa con importante componente inflamatorio en su interior y una delgada

capa fibrosa, desarrolla el escenario propicio para el accidente de placa.

La ruptura intimal expone el tejido conectivo a las células sanguíneas, con la consecuente trombosis sobreagregada. Estos hallazgos no se limitan sólo a la arteria culpable del evento, sino que también se objetivan placas complejas e imágenes trombóticas en otras arterias coronarias.

La rotura de la placa y subsiguiente trombosis son la causa principal de las complicaciones agudas de la aterosclerosis. En muchos casos, la lesión culpable de una trombosis coronaria aguda no produce una obstrucción arterial crítica y cursa clínicamente inadvertida.

El sistema inflamatorio juega un papel fundamental en la génesis e inestabilidad de la enfermedad coronaria. Este tipo de placa vulnerable es habitual en el territorio coronario.⁴

Las placas de alto riesgo del territorio carotídeo son heterogéneas y preponderantemente fibrosas, con grados mayores de estenosis. Su rotura es frecuentemente provocada por un hematoma intramural o por disección, fenómeno favorecido por el impacto de la presión sistólica contra un aumento de la resistencia ofrecido por la estenosis. La rotura de placas ricas en lípidos es más frecuente de encontrar en pacientes con cuadros clínicos de isquemia aguda transitoria.

En la aorta torácica las placas de riesgo habitualmente contienen una gran concentración de lípidos, amplia presencia de macrófagos y una delgada cubierta protectora. Es frecuente encontrar placas ulceradas y trombosadas en la aorta en pacientes fallecidos por síndromes coronarios agudos.

Las placas de alto riesgo en los síndromes isquémicos de los miembros inferiores son muy estenóticas, con retracción fibrosa que compromete la luz arterial. Se diferencian de las placas de otros territorios por su asociación con un aumento de la trombogenicidad sanguínea, esto es sugerido por la alta prevalencia de diabetes, hábito tabáquico y dislipidemia.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

El objetivo es modificar los factores de riesgo para prevenir o demorar el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica vascular. Las principales medidas de prevención secundaria recomendadas por los consensos vigentes están especificadas en la Tabla 1.⁵

Tratamiento a Medida

“Un traje a medida es una prenda exclusiva, nadie tendrá otro igual. El toque de un maestro sastre, la delicadeza de un taller experto y la sabiduría de muchos años de experiencia, darán a sus trajes un acabado perfecto. Los sastres toman las medidas del cliente, asunto importante, ya que, aunque parezcamos todos iguales, las medidas de cada persona son únicas”.

Los avances en las tecnologías y los cambios socioculturales han producido modificaciones en nuestro estilo de vida que no se han acompañado de las adaptaciones biológicas necesarias. Esto quiere decir que biológicamente nuestro organismo sigue adaptado a otro tiempo y conserva mecanismos adaptativos de pro-

Tabla 1. Principales medidas de prevención secundaria recomendadas por los consensos vigentes (Clase y nivel de evidencia).

• Cesación tabáquica (IB)
• Control de TA < 140/90 ó 130/80 mmHg si diabetes o IRC (IA)
• Actividad física: 30 minutos, 7 días/semana (mínimo 5) (IB)
• Peso corporal: IMC 18,5 a 24,9 kg/m ² (IB)
• Colesterol LDL < 100 mg/dl (IA). Razonable < 70mg/dl (IIa A). Estatinas y otras.
• Diabetes: HbA1c < 7% (IA)
• Antiplaquetarios: AAS 75 a 162 mg/día (IA). Clopidogrel si stent o post SCA(IIb)
• IECA: En todos los pacientes con FE < 0,40; HTA, diabetes, IRC. (IA). Opcional en otros (IB)
• Betabloqueantes: Indefinidamente (IA)
• Vacunación antiinfluenza (IB)

Tabla 2. Normas Dietéticas.

1. Consumir una dieta variada
2. Mantener el peso ideal
3. Consumir grandes cantidades de vegetales, verduras, granos y cereales que aportan fibra soluble.
4. Aumentar el consumo de pescado, que contiene una cantidad relativamente alta en ácidos grasos poliinsaturados y en especial ácido linoléico.
5. Disminuir la ingesta de alimentos con alto contenido de grasas saturadas (manteca, cerdo, carnes rojas no magras, embutidos, chocolate, leche entera, quesos blandos, crema y mariscos).
6. Reducir la ingesta de grasas: es recomendable no consumir valores mayores al 30% y una ingesta total de colesterol menor de 300 mg. por día.

tección como el depósito de grasa abdominal y la resistencia a la insulina, para ahorrar energía en las épocas de hambruna o el eje renina angiotensina para mantenernos alerta ante los potenciales peligros.

Estos mecanismos son ahora deletéreos para nuestra salud. Acumulamos más energía de la que gastamos, tanto por el aumento de la ingesta calórica como por la disminución de la actividad física, en un organismo acostumbrado a la vida nómada o rural y físicamente muy activa. El eje renina angiotensina no se ve contrarrestado por la actividad física y se estimula por el exceso de consumo de sal y la obesidad.⁶

Justamente en estos dos sistemas adaptativos disfuncionantes es donde intervenimos con las indicaciones de dieta, ejercicio y fármacos.

El tratamiento en particular del paciente con un evento cardiovascular no tiene una receta universal, sino una indicación de acuerdo con las características propias de cada paciente.

Dieta

Es fundamental realizar un plan alimentario personalizado, rico en fibras, pobre en grasas

(< 30%) con menos del 7% de grasas saturadas, con un adecuado aporte proteico (20%) y de hidratos de carbono (50%), limitando la ingesta de azúcares altamente refinados y almidones. Además, debe haber una amplia ingesta de frutas, vegetales, granos enteros y pescado.⁷ (Tabla 2)

El ATP III recomienda para individuos dislipídicos un 25 a 35% de calorías en forma de grasas totales. Si el contenido graso baja del 25%, los triglicéridos pueden aumentar y el nivel de C-HDL declinar. En consecuencia, dietas de muy bajo nivel graso pueden empeorar la dislipidemia aterogénica. Para evitar el agravamiento de la dislipidemia aterogénica algunos investigadores favorecen una ingesta graso dentro del rango del 30 al 35%; otros, sin embargo, están preocupados por el posible incremento de peso resultante de la ingesta de un alto contenido graso a largo plazo, y por lo tanto prefieren que ésta se encuentre dentro del 25 al 30%. Por muchos años, un régimen bajo en grasas fue impulsado debido al hecho de que la alta densidad calórica de las grasas incrementaba la probabilidad de obesidad. Más recientemente, ha crecido el interés sobre la posibilidad de que una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos resulte en

la reducción de peso. La razón parece ser que las grasas y las proteínas ofrecen sensación de saciedad, mientras ella está ausente con la ingesta de hidratos de carbono.

No hay suficiente documentación que compruebe que una dieta hipocalórica y alta en grasas y proteínas pueda mantener un bajo peso corporal a largo plazo. Por otra parte, luego de un año de consumir dicha dieta, pacientes severamente obesos no demuestran más reducción de peso que aquellos suscritos a un régimen convencional de pérdida ponderal.

Una pérdida de peso efectiva requiere de una combinación de actividad física, motivación y restricción calórica; una efectiva manutención de peso corporal bajo de por vida, demanda un balance entre el consumo calórico y la actividad física.

Consumo de Sal

Existe una estrecha relación entre la ingesta de sal en la dieta y la presión arterial. Con un alto consumo de sal se detecta un claro incremento de la presión arterial con las consiguientes complicaciones que esto acarrea.⁸

La sal es la única roca mineral comestible por el ser humano y es posiblemente el condimento más antiguo empleado por el hombre. Su importancia para la vida es tal que ha marcado el desarrollo de la historia en diversas fases, moviendo las economías, siendo objeto de impuestos y hasta el origen de algunas guerras.

El valor que tuvo en la antigüedad ha dejado de ser tal debido a la conciencia que ha generado su posible relación con la hipertensión arterial y la descompensación en cuadros clínicos de insuficiencia cardíaca, renal o hepática.

La fuente más importante de ingesta de sodio se incorpora con la comida. De hecho, en los Estados Unidos, más del 75% del sodio en la dieta proviene de comer alimentos envasados y comida en restaurantes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca leve o hipertensión arterial se puede indicar una ingesta diaria de 3 gramos de sodio. Este nivel se puede lograr indicando que no agreguen sal a los alimentos después de la cocción y evitando alimentos salados.

Si es necesario reducir el nivel de ingesta de sodio a 2 gramos por día se debe indicar no agregar sal a la comida durante la preparación.

Consumo de Alcohol

La ingesta límite diaria no debe exceder los 30 ml. de etanol (750 ml. de cerveza, 300 ml. de vino, 60 ml. de whisky).

Se debe tener en cuenta que la mujer absorbe mayor cantidad de etanol y por su menor peso tiene mayor susceptibilidad a los efectos del mismo, por lo que su ingesta debe limitarse a 15 ml. de etanol por día.

Actividad Física

El estudio INTERHEART, con más de 27.000 pacientes provenientes de 52 países, observó que la inactividad física es un factor de riesgo potencialmente modificable y está asociado con infarto de miocardio.

El ejercicio demostró claros beneficios en prevención secundaria, O'Connor publicó un clásico metanálisis que involucró a 4.554 pacientes en 22 ensayos randomizados y demostró que la rehabilitación cardiovascular

en pacientes con infarto de miocardio produjo reducción significativa en comparación con controles de la mortalidad total, de la mortalidad cardiovascular, del reinfarcto y de muerte súbita.⁹

La actividad física promueve la pérdida de peso corporal, normaliza la presión arterial, incrementa los niveles de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) y aumenta la sensibilidad de los tejidos a la insulina, con la consiguiente estabilidad de la glucemia.

Las actuales recomendaciones consisten en la práctica de más de 30 minutos de actividad aeróbica, como una caminata rápida, preferentemente todos los días de la semana, alcanzando una frecuencia cardíaca entre el 60 y 80% de la máxima prevista.

Es preferible suplementar la caminata rápida con otras actividades, tales como múltiples sesiones cortas (10 a 15 minutos) de actividad (caminar en los descansos del trabajo, jardinería o trabajo doméstico), utilizar equipos simples de ejercicio (por ej. la cinta), trotar, nadar, andar en bicicleta, jugar al golf, practicar deportes en equipo o entrenamientos de resistencia. Es recomendable disminuir las actividades sedentarias (mirar televisión o utilizar la computadora) en los momentos libres.

Es necesario implementar una estratificación del riesgo previo a la incorporación de los pacientes a los planes de ejercicios.

Los programas de rehabilitación incluyen sesiones de 30 a 60 minutos 2 a 3 veces por semana, con el objetivo de alcanzar un 80% de la frecuencia cardíaca máxima correspondiente al individuo.

El proceso de rehabilitación debe comenzar tan rápido como sea posible luego del alta hospitalaria y continuar de 3 a 6 meses en un ámbito institucional especializado y seguir a posteriori a largo plazo fuera del mismo con supervisiones frecuentes del médico cardiólogo.

Es necesario recalcar que los beneficios del ejercicio se pierden cuando se abandona la práctica regular.

Consejos para Reiniciar la Vida de Relación

Luego de un ataque vascular muchos enfermos presentan limitaciones físicas, psicológicas y sociales, que alteran su calidad de vida.

En ocasiones, aparecen situaciones psicológicas de desánimo y frecuentemente estados depresivos que empeoran el curso de la recuperación física.

Por otra parte, el aspecto social de esta problemática es decisivo, el número de enfermos que no reinician su actividad laboral es elevado, a pesar de encontrarse en condiciones de hacerlo.

Es necesario cumplir metas que redundará en una mejor calidad de vida de los enfermos. (Tabla 3)

Aspectos Psicosociales

Un alto número de pacientes sufren desórdenes afectivos a posteriori, el 25 % se expresa por tensión emocional con signos claros de ansiedad y un 20% se manifiesta con una severa depresión. (Tabla 4)

La depresión suele presentarse con manifestaciones somáticas: cefaleas, epigastralgias, in-

Tabla 3. Consejos para Reiniciar la Vida de Relación.

1. Un correcto tratamiento que reduzca síntomas
2. Una mejoría de la capacidad funcional, pues incrementa en los pacientes su autonomía
3. Conseguir una situación psicológica estable
4. Lograr el apoyo familiar
5. La integración de su entorno social

Tabla 4. Manifestaciones de Depresión post-evento Cardiovascular.

1. Tristeza en la mayor parte del día, o equivalentes depresivos como irritabilidad o enojo inusual.
2. Incapacidad de disfrutar de actividades que le producían placer anteriormente
3. Sentimientos inapropiados de culpa o pesimismo
4. Pérdida de la libido
5. Disminución de la capacidad de concentración
6. Pensamientos recurrentes de muerte

somnio y con una amplificación de los síntomas cardiovasculares como disnea, debilidad generalizada (fatiga), cuadros de dolor o cambios en sus conductas habituales.¹⁰

La psicoterapia es el tratamiento más efectivo para la depresión, pero es bien sabido que muchos pacientes no aceptan la derivación a un profesional de la salud mental.

Es recomendable entonces comenzar un tratamiento con algún agente antidepresivo y reevaluar al mes de tratamiento.

Más de la mitad de los pacientes al cabo de ese lapso responden a un tratamiento conservador.

No es aconsejable la utilización de los antidepresivos tricíclicos y de los inhibidores de la monoaminoxidasa por sus efectos adversos cardiovasculares.

Las drogas recomendadas son los inhibidores específicos de la recaptación de la serotonina, pues presentan un mejor nivel de seguridad.¹¹

Actividad sexual

Estudios con monitoreo electrocardiográfico y de tensión arterial evidencian un incremento de la actividad cardiovascular, con el consiguiente aumento del consumo de oxígeno durante la actividad sexual, mayor aún cuando se realiza con pareja no conocida.

Es por ello recomendable iniciar la actividad sexual al cabo de la tercera semana del evento en aquellos pacientes asintomáticos y con una buena capacidad funcional.

Es necesario brindar toda la información adecuada al paciente y su pareja con la intención de despejar las dudas y los miedos que generan los primeros contactos sexuales luego de la intervención.

Es motivo de consulta frecuente la autorización para utilizar sildenafil, esta es una droga segura en aquellos pacientes con buena tolerancia al ejercicio, sin hipotensión arterial (TA sistólica < 90 mmHg.) y que no ingieran nitritos.

Actividad laboral

El momento de retornar al trabajo debe ser analizado en conjunto con el paciente, debiendo ser estimulado a reiniciarlo lo más rápidamente posible.

El comenzar sus tareas habituales incrementa la autoestima y seguridad. Es aconsejable iniciar la actividad luego de la sexta semana y empezar en forma paulatina e ir incrementando la misma dependiendo de la tolerancia individual, ante la detección de anomalías se debe interrumpir su labor.

No es aconsejable inicialmente realizar tareas de riesgo o con un gran componente de estrés o de importante esfuerzo físico.

Vacunación Antigripal

La infección por influenza es una enfermedad extremadamente común que afecta a personas de todas las edades y en todo el mundo. La enfermedad conlleva un exceso de ingresos hos-

pitalarios y muertes atribuidas a ella. Sus complicaciones son más frecuentes en individuos con condiciones médicas mórbidas asociadas.

La vacunación antigripal es un método efectivo y económico para atenuar la morbilidad y mortalidad anual de esta entidad.

En este sentido, el Centro de Control y Prevención Internacional sobre Inmunización contra la Influenza (CDC) recomienda su aplicación anual en personas mayores de 65 años, adultos y niños con afecciones pulmonares y cardiovasculares en particular.

Tabaquismo

Dejar el hábito de fumar es la más efectiva y potente medida de prevención secundaria.

Suspender el tabaquismo disminuye el riesgo de reinfarto y muerte en el seguimiento, se ha demostrado claramente los rápidos beneficios de la cesación, la mitad del riesgo se elimina en el primer año de abstinencia y en 3 años el ex fumador tiene un riesgo cardiovascular similar al que nunca fumó.

El consejo del profesional en el período de convalecencia es fundamental para ayudar al fumador a perder el hábito, pues es un momento en que el enfermo es más receptivo a los consejos, alcanzándose una alta tasa de abandono en esta etapa.

Casi todos los fumadores son adictos a la nicotina, al igual que otras adicciones, el tabaquismo se caracteriza por un síndrome de abstinencia (irritabilidad, ansiedad, etc.). Dichos síntomas son transitorios, siendo más severos en los primeros días y disminuyendo gradualmente en frecuencia y severidad durante el primer mes.

Si fuese necesario es recomendable una terapia con reemplazo de nicotina especialmente en aquellos que fumaban en exceso (chicles o parches de liberación sostenida).

Esta estrategia puede ser sostenida con un tratamiento antidepresivo durante el primer mes de iniciado el tratamiento sustitutivo con nicotina (bupropion 150-300 mg./día).

La dependencia provocada por la nicotina está mediada por el subtipo alfa4beta2 de los receptores nicotínicos de la acetilcolina, localizado en el área tegmentaria ventral del cerebro.

La vareniclina es un agonista parcial de estos receptores y como tal, ofrece el beneficio del alivio de los síntomas de abstinencia y del deseo de fumar mediante sus acciones agonistas, mientras bloquea los efectos de refuerzo del uso continuo de la nicotina por su acción antagonista.¹² Genera mediante la unión a este receptor la liberación de dopamina a nivel mesolímbico en concentraciones cercanas al 60% de las que produce la nicotina, además de bloquear la unión de ésta a su receptor.

Se puede administrar junto con alimentos sin que interfieran con su absorción, alcanzan niveles estables en plasma a los 4 días del inicio del tratamiento

La vida media de eliminación de la droga es de 24 hs. por vía renal a través de los mecanismos de filtrado glomerular y secreción tubular. En los pacientes con clearance de creatinina menor a 50 ml/min la dosis debe reducirse a la mitad, no es necesario su ajuste en casos de insuficiencia hepática.

La dosis recomendada es de 1 mg 2 veces por día durante 12 semanas previa titulación en la

primer semana (0,5 mg c/24 hs. días 0 a 3 y 0,5 mg c/12 hs días 4 a 7), los pacientes que continúan por otras 12 semanas obtienen un beneficio adicional con mayor índice de abstinencia.

Un estudio con 1210 pacientes que dejaron de fumar utilizando vareniclina por un lapso de 12 semanas de tratamiento, fueron randomizados a posteriori, a continuar con placebo o principio activo. La droga demostró mas eficacia que el placebo entre la semana 12 y 52 de tratamiento ($p < 0,001$) y para evitar la recurrencia del hábito ($p < 0,001$).

Los efectos adversos mas frecuentes son los gastrointestinales (náuseas), menos frecuente cefalea, disgeusia, depresión e insomnio, se presentan en un 12% de los pacientes.

Se sugiere observar cuidadosamente a los pacientes que reciben teofilina, warfarina e insulina dado que puede afectarse la biodisponibilidad de estas drogas.

Los pacientes que inician este tratamiento deben ser monitoreados en forma frecuente, para detectar síntomas neuropsiquiátricos como agitación, depresión e ideación suicida.

Es de fundamental importancia el apoyo que el grupo familiar le puede brindar al paciente en esta difícil etapa.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

1. Antiagregación Plaquetaria

La aspirina, un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria, constituye uno de los pilares terapéuticos en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, sustentado

por un beneficio sostenido en numerosos estudios randomizados.

Su utilización reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte de causa cardiovascular, en un amplio espectro de pacientes que presentaron enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En la población post-quirúrgica, tiene un rol adicional en el mantenimiento de la permeabilidad de los puentes coronarios.¹³

La aspirina disminuye la incidencia de oclusión temprana y tardía de los puentes, cuando se emplea en forma precoz, en ausencia de sangrado debe implementarse luego de las primeras 6 hs. del post-operatorio y por tiempo indefinido, dado los comprobados beneficios en el largo plazo.

La dosis de aspirina mas ampliamente evaluada en prevención secundaria es de 75 a 325 mg/día (Antithrombotic Trialist Collaboration) y la dosis recomendada por el American College of Cardiology y American Heart Association es de 75 a 162 mg/día.

La utilización por períodos prolongados trae un aumento en las hemorragias, en términos absolutos es de 1 a 2 cada 1000 pacientes tratados a 1 año, siendo las complicaciones gastrointestinales las más frecuentes.

En una revisión sistemática de 22 estudios randomizados de aspirina versus placebo no se encontró un aumento significativo en el riesgo de sangrado con dosis de 162 mg/día a 325 mg/día comparado con dosis de 75 mg/día a 162 mg/día.

El número de eventos vasculares serios que se previenen con la misma supera ampliamente a los episodios de sangrado mayor, este perfil

favorable convierte a la aspirina en una indicación con nivel 1 de evidencia.

En los pacientes alérgicos a la aspirina, se recomienda iniciar clopidogrel (75 mg/día).

La decisión de indicar doble antiagregación plaquetaria queda reservada para el primer año en pacientes que padecieron un síndrome coronario agudo.

En esta población casi toda la información científica se concentra en tres ensayos clínicos, el estudio CURE (clopidogrel vs. placebo), TRITON (prasugrel vs. clopidogrel) y PLATO (ticagrelor vs. clopidogrel).¹⁴

Los tres estudios han aportado un beneficio significativo en la reducción de eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo de miocardio, a expensas de un incremento en los sangrados.

En pacientes que padecieron un accidente cerebrovascular isquémico la elección del mejor tratamiento antiagregante es controvertido, el ensayo MATCH demostró mayor seguridad con clopidogrel sólo comparado con la asociación con aspirina. En cambio el estudio CHANCE evidenció que la combinación aspirina + clopidogrel es superior a la aspirina sola para reducir el riesgo de un nuevo evento cerebral y sin incrementar el riesgo de sangrado.

2. β -Bloqueantes

Alrededor de 50 estudios randomizados que incluyeron más de 50.000 pacientes demostrando la eficacia del tratamiento β -bloqueante en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria.¹⁵ (Figura 2)

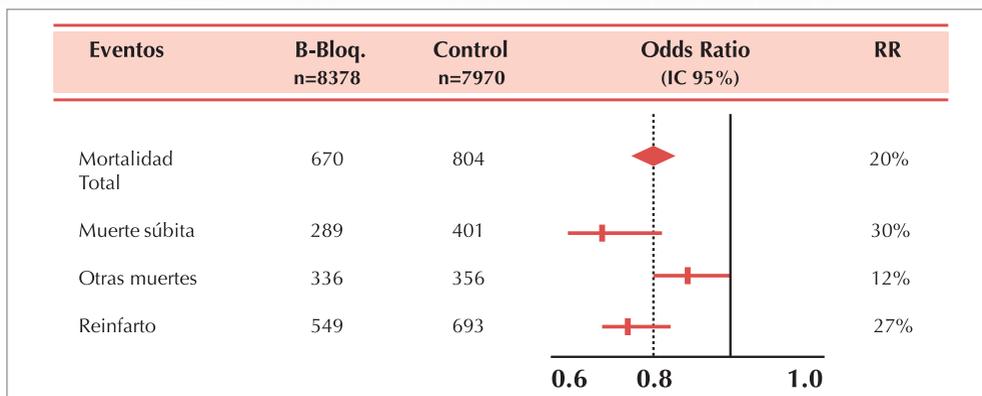


Figura 2. Prevención Secundaria con drogas β-Bloqueantes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática o con insuficiencia cardíaca avanzada el uso prolongado de estos fármacos producen una disminución significativa en los niveles circulantes de vasoconstrictores como norepinefrina, renina y endotelina, evitando los efectos deletéreos de las mismas sobre el miocardio.

En forma adicional genera un beneficio en el remodelado ventricular, reduciendo los volúmenes de fin de diástole y fin de sístole, con la consiguiente mejora de la insuficiencia mitral funcional.

Estos efectos sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la falla de bomba generan un fuerte impacto clínico. El descenso de la

mortalidad se objetiviza en cualquier estadio de presentación de la disfunción ventricular.

También reducen los fenómenos isquémicos, mejoran la función en áreas de miocardio hibernado producto de un menor consumo de oxígeno e incrementando la perfusión diastólica. Su acción simpaticolítica reduce el umbral de fibrilación ventricular y por lo tanto la incidencia de muerte súbita.

Grandes estudios utilizando metoprolol (200 mg./día), carvedilol (25 mg./día) y bisoprolol (10 mg./día) demostraron una reducción de la mortalidad, de las hospitalizaciones, mejoría en la clase funcional y mejoría en las evaluaciones de calidad de vida. Solo un 15 a 20 %

Tabla 5. Contraindicaciones para la utilización de drogas β-bloqueantes.

1. Hipotensión arterial (<100 mmHg. de TA sistólica)
2. Bradicardia (<45 latidos por minuto)
3. Alto grado de bloqueo aurículo-ventricular
4. Severa falla de bomba (rales pulmonares bibasales)
5. Enfermedad pulmonar obstructiva con necesidad de tratamiento de mantenimiento (esteroides o B2 estimulantes)

de los pacientes presentan contraindicaciones para su uso. (Tabla 5)

3. La Frecuencia Cardíaca como Blanco Terapéutico

La frecuencia cardíaca (FC) es un determinante poderoso en el consumo miocárdico de oxígeno, por cada latido se movilizan 1.35×10^{-19} iones de Calcio, se utilizan para la contracción 300 mg ATP y se eyectan 89 ml. de sangre. En un día, con un promedio de 93.600 latidos, se movilizan 13.5 millones de billones de Calcio, al menos 30 kg. de ATP y 9000 litros de sangre eyectada. Este gasto energético se potencia con el incremento de la frecuencia cardíaca.

La alta frecuencia está asociada con importantes comorbilidades en pacientes de alto riesgo. Los investigadores del estudio Beautiful analizaron en forma prospectiva la FC en reposo y la relacionaron con los eventos cardiovasculares en el seguimiento, los pacientes que presentaban FC superiores a los 70 latidos por minuto, tuvieron un incremento del riesgo cardiovascular. Encontraron que con cada incremento de 5 latidos hubo un aumento de la mortalidad del 8 % ($p < 0.0005$), admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca del 16% ($p < 0.0001$) y admisión hospitalaria por infarto agudo de miocardio del 7 % ($p < 0.05$).

Múltiples estudios fisiopatológicos identificaron al incremento de la frecuencia cardíaca con el desarrollo de aterosclerosis, ruptura de placas y el remodelado ventricular. Pero probablemente el mecanismo nocivo más importante es la generación de isquemia miocárdica.

Este importante hallazgo identifica a una población de mayor riesgo entre los enfermos coronarios.

La Frecuencia Cardíaca elevada, como marcador pronóstico puede ser interpretada como una manifestación o parámetro de una situación clínica con un incremento catecolaminérgico exagerado o un estado inflamatorio sistémico. O bien considerarse como un factor de riesgo por sí mismo.

Datos provenientes de estudios controlados en pacientes post-IAM tratados con beta-bloqueantes o antagonistas cálcicos, demostraron que el descenso de la FC se relaciona con la disminución de muertes cardíacas.

Los β -Bloqueantes y los bloqueantes cálcicos son las drogas más utilizadas para controlar la FC, aunque estos últimos se encuentran contraindicados en pacientes con deterioro de la función ventricular.

En la práctica clínica cotidiana los β -Bloqueantes presentan limitaciones para controlar la FC por debajo de los 70 latidos por minuto.

En el registro de 55315 pacientes post-infarto encabezado por Gislason y colaboradores, solo el 58 % recibía el tratamiento con β -bloqueantes a los 5 años de seguimiento. Además de recibir la mitad de la dosis indicada en los estudios clínicos.

Esta pobre adherencia y subutilización del recurso terapéutico es producto, entre otras causas, a la dificultad para incrementar las dosis, debido a la baja presión arterial o los efectos secundarios no deseados (impotencia sexual, frialdad en extremidades, etc.)

Ante esta problemática, el agregado de ivabradina (7.5 mg. dos veces al día) al tratamiento con β -Bloqueantes en aquellos pacientes que persisten con FC elevadas mejora la evolución

Tabla 6. Consecuencias sobre el árbol vascular de la activación exagerada del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

1. Vasoconstricción arterial
2. Retención de sodio
3. Disfunción endotelial
4. Activación de procesos inflamatorios
5. Oxidación de diversos componentes de la íntima arterial

de la enfermedad coronaria y de la insuficiencia cardíaca.¹⁶

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria estable están claramente especificados en todas las guías internacionales. Sin embargo los datos actuales sobre el control de la FC ameritan una discusión acerca de su inclusión como objetivo de tratamiento.

4. Inhibición del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

La activación exagerada del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) produce una serie de consecuencias negativas sobre el árbol vascular. (Tabla 6)

El estudio HOPE “Heart Outcomes Prevention Evaluation” con más de 9.000 pacientes con elevado riesgo cardiovascular evidenció que el tratamiento con 10 mg. de ramipril a largo plazo (5 años) disminuía 26% la mortalidad cardiovascular, 20% el IAM, 32% el ACV y 16% la mortalidad total.¹⁷ (Figura 3)

El estudio EUROPA “EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease”, con 12.218 pacientes, también encontró al cabo de 4.2 años de seguimiento una reducción del 20% de los eventos cardiovasculares, en aquellos pacientes portadores de una cardiopatía isquémica crónica de bajo riesgo, tratados con 8 mg diarios de perindopril.

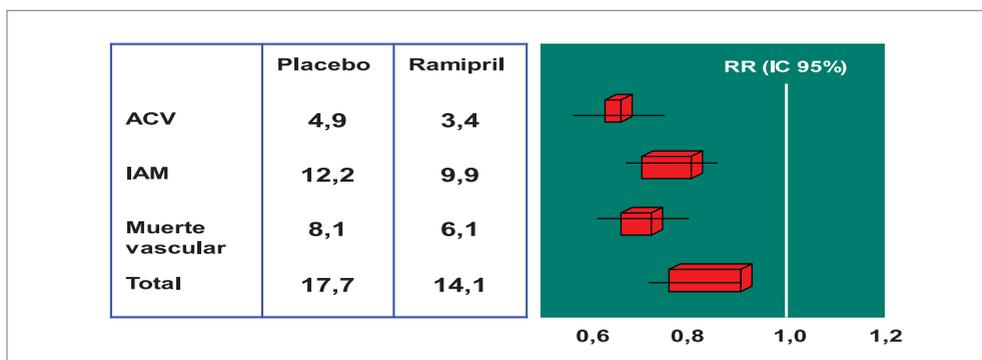


Figura 3. Estudio HOPE “Heart Outcomes Prevention Evaluation”.

El bloqueo del SRAA mediante drogas bloqueadoras de los receptores ATII (ARA-II) tiene un efecto clínico similar al tratamiento con IECA. El estudio ONTARGET “ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial” con 25.620 pacientes portadores de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o diabetes investigó esta hipótesis.¹⁸

Los resultados al cabo de 56 meses de seguimiento evidenciaron una tasa de eventos cardiovasculares similares entre ambos tipos de fármacos (telmisartán y ramipril).

Otro hallazgo importante de este ensayo es que la inhibición agresiva del SRAA con la combinación de ambos agentes, IECA + ARA-II no ofrece beneficio adicional.

La protección renal es otra de las cualidades de las drogas que bloquean el SRAA, particularmente en los diabéticos. En el estudio micro HOPE se analizó el efecto del ramipril en 3.577 pacientes con DBT y se comprobó una reducción del 24 % en la aparición de nefropatía y disminución significativa de la microalbuminuria.

El empleo de bloqueantes de la aldosterona (espironolactona ó eplerenona) está recomendado durante el post infarto en enfermos sin disfunción renal ni hiperkalemia, que presentan fracción de eyección menor al 40% o insuficiencia cardíaca.

5. Tratamiento Hipolipemiante

Varios ensayos clínicos han confirmado el beneficio de la terapia con los inhibidores de la hidroximetilglutarilcoenzima A reductasa (estatinas) al disminuir las apolipoproteínas B y así

poder alcanzar las metas del ATP III en relación al colesterol LDL y al colesterol no HDL. Además incrementan el nivel de colesterol HDL y descienden los valores de triglicéridos.

La evidencia proveniente de los grandes ensayos aleatorizados con estatinas demuestra que la disminución del colesterol reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de IAM y de ACV y la necesidad de revascularización. (Figura 4).

En el estudio CARE, la rama tratada con estatinas mostró una reducción significativa, del 24%, en el punto final primario muerte coronaria o IAM.

El estudio 4S con 4.444 pacientes con IAM o enfermedad coronaria, la simvastatina produjo un descenso del 30% de la mortalidad en un seguimiento promedio de 5,4 años.

El ensayo LIPID aleatorizó 9.014 pacientes, con un seguimiento promedio de 6,1 años. La rama tratamiento mostró una reducción del 24% en la mortalidad cardiovascular y del 14 % en la mortalidad total.

En el estudio HPS, 20.536 pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad vascular en otro territorio o diabetes fueron asignados a tratamiento con simvastatina 40 mg o placebo durante un período medio de 5 años. En el grupo tratado con simvastatina se observó una reducción significativa de la mortalidad total (12,9% vs. 14,7%; $p = 0,0003$), que se debía fundamentalmente a una reducción de la mortalidad coronaria del 18% (5,7% vs. 6,9%; $p = 0,0005$). La simvastatina redujo también en forma significativa la tasa de muerte coronaria e IAM no mortal (8,7% vs. 11,8%; $p = 0,0001$), la tasa de ictus mortal y no mortal

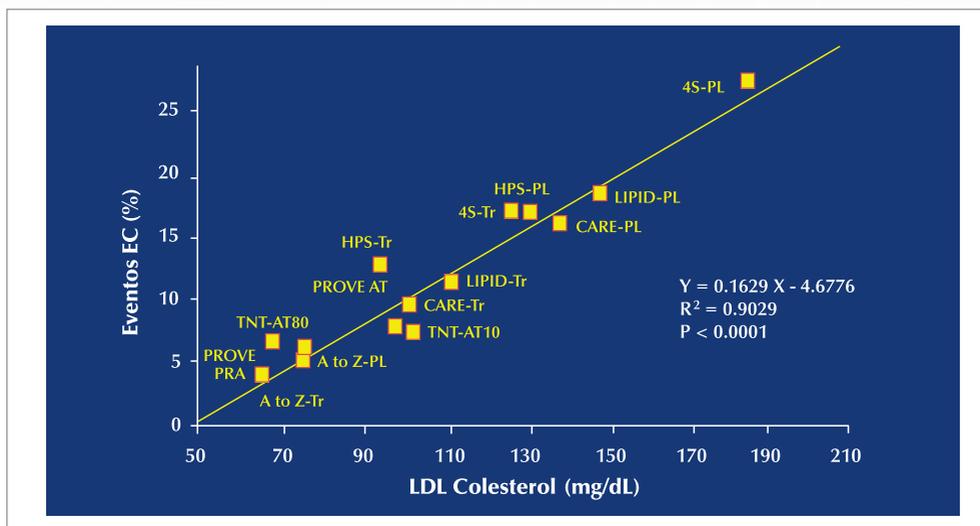


Figura 4. Prevención Secundaria con Estatinas. Reducción de eventos según LDL-C.

(4,3% vs. 5,7%; $p < 0,0001$) y la tasa de revascularización (9,1% vs. 11,7%; $p < 0,0001$).

El trabajo PROSPER aleatorizó 5.804 sujetos de entre 70 y 84 años a pravastatina 40 mg vs. placebo. La pravastatina redujo significativamente, el 15%, la incidencia del punto final primario de muerte coronaria, IAM o ACV.

En los últimos años se diseñaron estudios que analizaban la hipótesis de que con un tratamiento más intensivo con estatinas se podría lograr un beneficio mayor. El estudio PROVE-IT incluyó 4.162 pacientes con síndrome coronario agudo, que fueron aleatorizados a una estrategia "intensiva" (atorvastatina 80 mg) vs. una estrategia "estándar" (pravastatina 40 mg). El punto final primario a 2 años compuesto por muerte, IAM, angina inestable, ACV o revascularización disminuyó significativamente, el 16%, en la rama intensiva.

El ensayo A to Z aleatorizó 4.497 sujetos con síndrome coronario agudo a simvastatina 40

mg en el primer mes y luego 80 mg vs. placebo los primeros 4 meses seguido de simvastatina 20 mg. Luego de 2 años hubo una reducción no significativa del punto final primario de muerte cardiovascular, IAM, ACV o readmisión por síndrome coronario del 11%, con una disminución significativa del 25% en la muerte.

El estudio TNT incluyó 10.001 pacientes con enfermedad coronaria crónica que fueron aleatorizados a atorvastatina 10 mg vs. atorvastatina 80 mg. El punto final primario para un evento cardiovascular mayor fue menor en el grupo tratado con dosis altas de estatinas (8,7% vs. 10,9%, RRR 22%; $p < 0,001$).

Finalmente, el ensayo clínico IDEAL aleatorizó 8.888 sujetos con antecedente de IAM a una estrategia de simvastatina 20/40 mg vs. atorvastatina 80 mg. Con una media de seguimiento de 4,8 años, el punto final primario de muerte coronaria, paro cardíaco resucitado. El IAM ocurrió menos frecuentemente, aunque en for-

ma no significativa, en la estrategia más intensiva. Sin embargo, hubo una reducción significativa del 13% en los eventos cardiovasculares mayores a favor de la rama atorvastatina en dosis altas.

Un metaanálisis que incluyó estos cuatro últimos ensayos mostró que el C-LDL promedio de 130 mg/dl se redujo a 101 mg/dl en el tratamiento “convencional” y a 75 mg/dl con el tratamiento “intensivo”. Esta diferencia se asoció con una reducción significativa del 16% en el punto final muerte cardiovascular o IAM, con un descenso también significativo en la incidencia de IAM y de ACV.¹⁹

Los efectos adversos en general son transitorios y raras veces requieren la suspensión de la medicación, en algunos casos se aconseja la disminución transitoria de la droga o cambiar de fármaco.

La alteración de los parámetros bioquímicos de la función hepática es frecuente pero su repercusión clínica es escasa. Si la elevación de las transaminasas hepáticas no supera 3 veces el límite superior normal, se debe continuar con su administración.

La miopatía se presenta entre un 2 y un 5% de los pacientes, las mialgias aisladas, sin elevación de las enzimas musculares son frecuentes y se debe recomendar continuar con el tratamiento.

Las elevaciones aisladas de la CPK sin síntomas acompañantes no requieren la suspensión de la estatina. El límite de seguridad es de 10 veces el valor máximo normal.

Se recomienda una medición de CPK, hepatograma, función renal y tiroidea, previa al inicio del tratamiento. A los 45 días de comenzar

Tabla 7. Dosis de estatinas.

Drogas y Dosis		
Lovastatina	:	40-80 mg/día
Pravastatina	:	10-40 mg/día
Simvastatina	:	10-40 mg/día
Atorvastatina	:	10-80 mg/día
Fluvastatina	:	20-80 mg/día
Rosuvastatina	:	5-40 mg/día

el tratamiento, o modificar las dosis o iniciar una asociación con otra droga hipolipemiente, se debe realizar un nuevo control de seguridad.

6. Tratamiento Hipolipemiente Combinado

Ezetimibe

Las estatinas más potentes son capaces de producir reducciones del colesterol LDL del 40 al 50% como monoterapia, pero para alcanzar reducciones mayores al 50% se requiere la administración de dosis más altas. En el estudio “Treating to New Targets” (TNT) con 10.001 pacientes, a pesar de la utilización de altas dosis de estatinas (80 mg de atorvastatina) un importante número de pacientes no alcanzaron la meta de 70 mg/dl. Estas altas dosis de estatinas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos sobre el hígado y los músculos esqueléticos. Por tal motivo se desarrollaron nuevas estrategias para alcanzar en forma más eficiente las metas propuestas.

El ezetimibe inhibe la proteína transportadora de colesterol (NPL1C1) a nivel de las vellosi-

dades intestinales. Administrada por vía oral, es absorbida con rapidez por las células epiteliales de la pared intestinal, glucuronizada y transportada por la circulación sanguínea, de donde es captada por el hígado y por último excretada por la bilis.

La adición de ezetimibe a una estatina proporciona un descenso adicional del colesterol LDL del 27%, mientras que la duplicación de la dosis de estatinas proporciona una reducción adicional de sólo el 6%. La eficacia se mantiene con independencia de la edad, el sexo, la raza o diversos factores de riesgo.

No existe al presente evidencia de que el ezetimibe como monoterapia, en comparación con el placebo, reduzca los eventos cardiovasculares o la mortalidad.²⁰

Los efectos colaterales son mínimos, se describen cefaleas, artralgias, mialgias y en forma infrecuente elevaciones de CPK y de las transaminasas hepáticas. Aunque el punto de mayor conflicto es la seguridad de la droga, la sospecha de producir un incremento en la frecuencia de neoplasias, ha generado una gran discusión y temor.

El ensayo SEAS "Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis", comparó el efecto de la combinación de simvastatina 40 mg. + ezetimibe 10 mg/día contra placebo en 1873 pacientes con estenosis aórtica leve-moderada; con el objetivo de prevenir la progresión de la estenosis aórtica severa. El estudio fracasó en este intento pero llamó la atención el incremento observado en la incidencia de cáncer.

Este hallazgo no fue confirmado en otros dos grandes estudios que se encuentran en desarrollo. El "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) en 9264 pacientes con insuficiencia

renal crónica y el "Improved Reduccion of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial" (IMPROVE-IT) en 11353 pacientes con enfermedad coronaria aguda.

La incidencia de cáncer fue similar en ambos grupos en un seguimiento a dos años, 313 en el grupo simvastatina + ezetimibe y 326 en el grupo control. No sugiriendo una relación causal entre cáncer y la combinación terapéutica.

Sin embargo, se requiere un seguimiento más alejado para despejar todas las dudas al respecto.

Fibratos

El tratamiento con fibratos queda reservado fundamentalmente para los pacientes con hipertrigliceridemia muy importantes.

Actúan mediante la activación de los PPAR (receptores activadores de la proliferación de peroxisomas) que inducen la transcripción de genes específicos que codifican diferentes proteínas involucradas en el metabolismo de los lípidos.

Debe evitarse la combinación de gemfibrozil y estatinas por el riesgo de miopatía. La opción preferida es el empleo de fenofibrato o de ácido fenofíbrico (metabolito activo) que no se asocia con una inhibición del metabolismo de las estatinas.

El metaanálisis de Birjmohun con 53 estudios que incluyeron 16.802 pacientes evidenció que el tratamiento con fibratos desciende el colesterol total un 11%, el colesterol LDL un 8%, incrementa el colesterol HDL un 10%, con un impactante descenso de los valores de triglicéridos del 36%. Esto se acompañó con

una reducci3n de los eventos coronarios en un 25%, sin una toxicidad significativa.

Los efectos aditivos de la simvastatina y fenofibrato sobre los parámetros lipídicos se han documentado en el estudio SAFARI. La terapia combinada de simvastatina 20 mg/día más fenofibrato 160 mg/día en comparaci3n con la monoterapia con simvastatina 20 mg/día en pacientes con hiperlipidemia combinada (niveles de TG \geq 150 mg/dl y \leq 500 mg/dl y C-LDL $>$ 130 mg/dl), demostr3 que disminuye significativamente los niveles de C-LDL (31,2% y 25,8%, respectivamente). Adem3s, en comparaci3n con la monoterapia, los niveles de C-HDL aumentaron significativamente con la terapia combinada (18,6% y 9,7%, respectivamente), sin eventos adversos graves relacionados con las drogas.

Esta mejoría de los parámetros bioquímicos no se traduce en una disminuci3n de los eventos clínicos. El estudio ACCORD Lipid evalu3 la eficacia del tratamiento combinado de simvastatina más fenofibrato vs. simvastatina más placebo en 5518 pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo cardiovascular, con un LDL entre 60 y 180 mg/dl, un HDL menor a 55 mg/dl en mujeres y negros o menor a 50 mg/dl para el resto de la poblaci3n, y triglicéridos menor a 750 mg/dl sin tratamiento o 400 mg/dl con tratamiento.²¹

En un seguimiento medio de 4,7 ańos, no se observaron diferencias significativas en el punto final primario combinado de eficacia, de muerte cardiovascular, infarto no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, con una tasa anual del 2.2% para simvastatina más fenofibrato vs. 2.4% para simvastatina más placebo ($p = \text{NS}$). Tampoco se hallaron diferencias en los puntos finales secundarios (punto final pri-

Tabla 8. Dosis de fibratos.

Drogas y Dosis	
Gemfibrozil	: 600 mg, 2 veces al día
Bezafibrato	: 400-600 mg/día
Fenofibrato	: 100 mg, 3 veces al día
Fenofibrato micronizado	: 200 mg/día
Ciprofibrato	: 200 mg/día

mario más revascularizaci3n y hospitalizaci3n por insuficiencia cardíaca; mortalidad total; y evaluaci3n de cada evento por separado). Sin embargo fue efectivo en el subgrupo de pacientes con niveles elevados de TG ($>$ 204 mg/dl) y niveles bajos de C-HDL.

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3

Los ácidos grasos omega 3 son “esenciales” porque no pueden sintetizarse en nuestro organismo.

Proviene de la dieta y son imprescindibles para el normal crecimiento, desarrollo y óptima funci3n del cerebro, coraz3n y probablemente de otros sistemas.

La mayor concentraci3n se encuentra en el aceite de pescado (sardinas, salm3n, atún, trucha, entre otros). En poblaciones nativas de Alaska, esquimales de Groenlandia y japoneses residentes en villas pesqueras, con alta ingesta de pescado, se encontr3 una baja incidencia de enfermedad cardiovascular.

Varios estudios poblacionales de cohortes encontraron una relaci3n inversa entre el consu-

mo de pescado y el riesgo de enfermedad coronaria.

Tienen múltiples mecanismos para reducir los eventos cardiovasculares, incluyen los efectos sobre los lípidos séricos, el estado de inflamación, la función endotelial, la placa vulnerable y la trombosis. Además, existen evidencias surgidas en modelos de experimentación y desde estudios clínicos que sugieren un efecto antiarrítmico. Este efecto sobre la prevención de las arritmias fatales está basado en la acción de inhibir los voltajes de los canales de sodio y calcio, mecanismo que disminuye la excitabilidad del miocito.

Al igual que los fibratos, tienen la capacidad de unirse a los receptores nucleares PPAR λ , generando un descenso significativo de los triglicéridos.

El estudio clínico más importante es el GIS-SI-Prevenzione “Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell Infarto miocardico”, con 11324 pacientes que sufrieron un infarto reciente y fueron asignados a recibir durante 3.5 años un suplemento oral de 1 gramo/día de ácidos grasos omega 3 o placebo. Los resultados evidenciaron un descenso en los valores de triglicéridos del 34 % y una impactante disminución del 17 % en la muerte cardiovascular y una reducción del 45 % de la muerte súbita.²²

Los efectos adversos más comunes son los síntomas digestivos, dispepsias, flatulencias, eructos con olor a pescado. Dosis elevadas pueden causar sangrados excesivos.

El “American Heart Association” recomienda un suplemento de 2 gramos a 4 gramos por día en pacientes con hipertrigliceridemia.

Acido Nicotínico

El tratamiento combinado con estatinas y ácido nicotínico se utiliza en pacientes con hiperlipidemia combinada, especialmente con C-HDL bajo, aunque existe controversia en el beneficio de su utilización.

Los datos de los estudios AIM-HIGH y HPS2-THRIVE, diseñado este último, para comparar el efecto de la niacina en pacientes de prevención secundaria bajo tratamiento con estatinas no evidenciaron disminución de los eventos cardiovasculares mayores, produciendo además un exceso en las complicaciones serias.²³

Estos hallazgos sugieren que su papel en el tratamiento y la prevención de eventos cardiovasculares debe ser reconsiderado.

Inhibidores de la Enzima Colesterol Ester Transferasa (CETP)

Múltiples datos epidemiológicos, inclusive los resultados del Framingham Heart Study, indican que los niveles del colesterol HDL son fuertes predictores de enfermedad aterosclerótica y que los valores altos son cardioprotectores, aunque los datos obtenidos de los estudios clínicos no hayan podido demostrar todavía y en forma concluyente que al aumentar los niveles de HDL se redujo el riesgo cardiovascular.

Los CETP son una nueva clase de drogas que pueden ser eficaces en la elevación de los niveles de HDL, y por ello reducir el riesgo de eventos.

Hasta el momento los estudios clínicos fueron negativos o suspendidos prematuramente.

El estudio dal-OUTCOMES realizado en pacientes quienes padecieron un síndrome coro-

nario agudo el dalcetrapid incrementó los niveles de HDL pero no redujo el riesgo de eventos recurrentes.

El ensayo ILLUMINATE fue suspendido prematuramente, porque el grupo de la droga estudiada, torcetrapib generó un número excesivo de muertes, a pesar que incrementó en un 72% el HDL.²⁴

7. Tratamiento de la Obesidad Abdominal

La obesidad es uno de problemas más importantes para la salud pública a nivel mundial que afecta a proporciones considerables de la población y su tendencia es creciente.

La obesidad y la arterioesclerosis son procesos multifactoriales entre los que existen numerosos puentes de unión que explican, aunque no de forma completa, la mayor morbimortalidad cardiovascular en el obeso.

Muchos de los elementos fisiopatológicos que se presentan en el obeso son factores de riesgo para la aterosclerosis.

La obesidad central puede generar resistencia a la insulina y síndrome metabólico pero, sin embargo, desde el punto de vista clínico podemos decir que los pacientes con un perímetro de cintura aumentado pueden presentar mayor riesgo cardiometabólico.

El tejido adiposo era considerado un depósito inerte de material graso, en la actualidad se comprobó que es, además, un activo órgano endocrino. La adiponectina es una proteína secretada específicamente por las células adiposas y cumple una función reguladora de la

Tabla 9. Propiedades de la Adiponectina.

Antiaterogénicas
Estimula la producción de óxido nítrico
Suprime la apoptosis celular endotelial del cordón umbilical humano
Reduce la expresión de adhesión molecular en las células endoteliales
Disminuye la producción de citoquinas por los macrófagos
Mejora la vasodilatación endotelio-dependiente
Induce la producción de interleukina 10
Suprime la transformación de los macrófagos
Inhibe la proliferación de mielomonocitos
Incrementa el inhibidor tisular de las metaloproteinasas
Suprime la expresión del factor de crecimiento de las células endoteliales
Anti-resistencia a la insulina
Atenúa la resistencia a la insulina e incrementa la oxidación de los ácidos grasos
Disminuye la producción de glucosa hepática e inhibe las enzimas de gluconeogénesis

sensibilidad a la insulina. En pacientes con obesidad, síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis, hipertensión y enfermedad coronaria se detectan bajos niveles de adiponectina. En la Tabla 9 se enumeran las propiedades antiaterogénicas y antirresistencia a la insulina de esta hormona.²⁵

Acciones Terapéuticas Médicas y Quirúrgicas

La dieta, el ejercicio y las drogas cardiovasculares mejoran la función endotelial, incrementan los niveles de adiponectina, disminuyen la resistencia a la insulina y reducen la inflamación por distintos mecanismos.

La meta principal de la pérdida de peso es conseguir una declinación del 7 al 10% del peso corporal total inicial, dentro de un período de 6 a 12 meses. Esta estrategia permite obtener un impacto favorable en el perfil metabólico y reducir el riesgo cardiovascular.

El inicio de un tratamiento farmacológico debe darse en un marco integral, complementando a las modificaciones del estilo de vida y del hábito alimentario, actividad física y terapia conductual.

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos autoriza la terapéutica farmacológica de la obesidad cuando:

- El IMC es ≥ 30 kg/m²
- El IMC es ≥ 27 kg/m² y se asocia a comorbilidades

La farmacoterapia en la obesidad, como en otras enfermedades metabólicas crónicas, actúa mientras se la utiliza y deja de actuar al ser suspendida.

Existe reticencia para aceptar el uso de drogas contra la obesidad debido a la ocurrencia de experiencias negativas con diferentes esquemas terapéuticos, como las anfetaminas o la fenilpropanolamina, la cual constituye un factor de riesgo para hemorragia cerebral.²⁶

La sibutramina fue suspendida a partir del estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Study) al haberse determinado un riesgo mayor de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular en una población con riesgo cardiovascular preexistente.

El rimonabant, antagonista del receptor CB1 del sistema endocannabinoide, extensamente analizado en los estudios RIO y habiendo obtenido beneficios metabólicos asociados con el descenso de peso, fue retirado del mercado en 2008 por un incremento en efectos adversos psiquiátricos.

En la actualidad sólo contamos con el orlistat, su mecanismo de acción se basa en el bloqueo irreversible de las lipasas digestivas, principalmente la pancreática, impidiendo la hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos absorbibles y monoglicéridos resultando en una reducción de la absorción del 30 % de las grasas.

La inhibición de la enzima pancreática carboxilasa ester lipasa, interfiere en la absorción de las vitaminas liposolubles: A, D, E y K.

La administración de orlistat 120 mg, 3 veces por día, asociado a modificaciones en el estilo de vida, demostró ser eficaz en el tratamiento de la obesidad.

El estudio XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) con 3305 pacientes entre 30 y 60 años, con BMI > 30 en un seguimiento de 4 años demostró que el orlistat, asociado a cambios en el estilo de vida presentó un descenso del peso significativo del 10.2% vs. 6.1% en el grupo placebo. Este beneficio se manifestó, también en una mejoría de los parámetros metabólicos.

La cirugía es una solución en el reducido grupo de pacientes obesos extremos, para disminuir de peso, sacarlos del área de riesgo y mantener ese descenso a largo plazo.

La cirugía bariátrica se considera en pacientes con IMC > 40 kg/m² o bien cuando el paciente

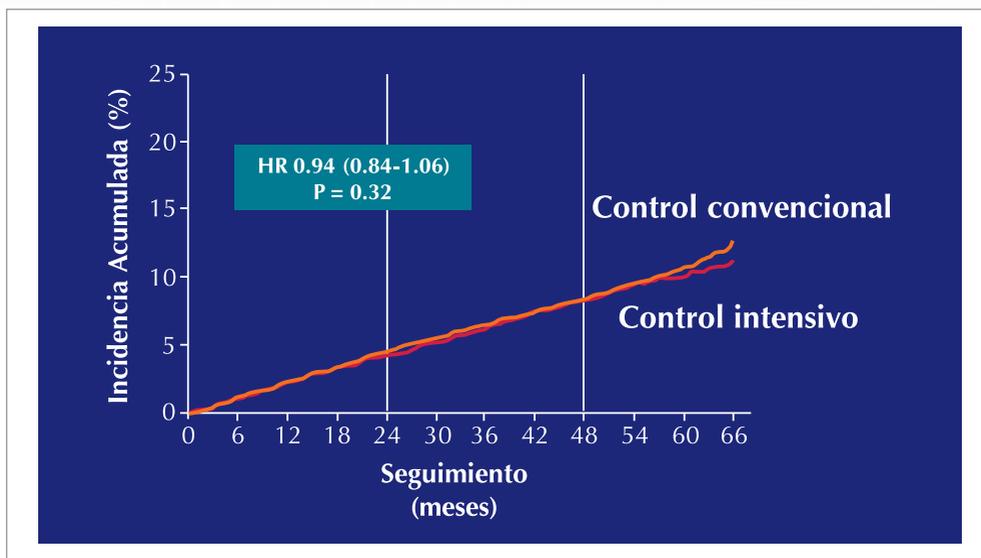


Figura 5. Resultados estudio ADVANCE. Muerte Cardiovascular, Infarto y Stroke.

no logra el objetivo de descenso de peso con dieta y ejercicio (en combinación o no con tratamiento farmacológico) o en pacientes con IMC > 35 con comorbilidades asociadas a obesidad como diabetes o HTA .

Es necesaria una estricta selección para descartar pacientes psiquiátricos severos, alcohólicos y drogadictos. Los pacientes deben afrontar cambios de actitud y de estilo de vida por lo que las consultas psicológicas previas son fundamentales.

8. Tratamiento de la Diabetes

La diabetes se asocia a un incremento de la enfermedad cerebrovascular y vascular periférica y su prevalencia es muy elevada en poblaciones con cardiopatía isquémica. Justamente en este grupo de pacientes se han producido grandes cambios en el abordaje terapéutico.

El impacto de estrategias agresivas de control de la glucemia en la población con eventos previos no fue claro hasta la aparición de los estudios ACCORD, VADT y ADVANCE. Estos estudios fueron diseñados para demostrar si el tratamiento intensivo de la glucemia con objetivos de HbA1c < 6.5% en pacientes de riesgo alto se traduciría en reducción de los eventos macrovasculares y microvasculares.

Los resultados uniformes en su conjunto, fueron concluyentes, el control estricto de la glucemia no consiguió reducciones significativas en la tasa de eventos cardiovasculares mayores o muerte en comparación con el control estándar.(Figura 5)

Incluso el estudio ACCORD debió suspenderse prematuramente por un incremento en la mortalidad de origen cardiovascular.²⁷

A raíz de estos resultados, la recomendación del objetivo de control glucémico en el pacien-

te diabético con cardiopatía, es mantener la cifra de HbA1c en torno a 7%.

Otro de los estudios que aportaron evidencia científica importante en el manejo del paciente diabético con enfermedad cardiovascular es el estudio STENO-2. El mismo demostró como la intensificación del tratamiento multifactorial sobre la presión arterial, lípidos, dieta y ejercicio físico redujo en un 50% las complicaciones, aunque el objetivo del control glucémico (HbA1c <6.5%) sólo se logró en un 15% de los casos.²⁸

Los eventos cardiovasculares graves fueron del 44% en el grupo convencional y 24% en el grupo de control estricto de los factores de riesgo asociados.

9. Tratamiento de la Hipertensión Arterial

La HTA es la segunda causa de muerte mundial en adultos, y es la primera causa de discapacidad adquirida en adultos.

Existe una relación continua entre presión arterial (PA) y riesgo de eventos cardiovasculares; a mayor presión, mayor la probabilidad de IAM, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular.

El descenso de la PA tiene por objetivo prevenir, retrasar y/o revertir el daño vascular como lesión de órgano blanco. Siguiendo los lineamientos del "Joint National Committee" (JNC7), se debe descender la presión a menos de 140/90 mmHg, y en los pacientes diabéticos se recomienda un descenso más acentuado, con cifras menores a 130/80 mmHg.

De hecho, dada la relación continua que existe entre presión arterial y riesgo cardiovascular, parece apropiado el objetivo de reducirla en la máxima extensión que pueda ser tolerada, ya que diversos estudios epidemiológicos demostraron que, aún en rangos "normales", a menor presión se corresponde un riesgo menor de accidente cerebrovascular, de deterioro renal o de insuficiencia cardíaca.

A pesar de su elevada prevalencia (mayor al 30%) y su trascendencia como factor de riesgo, la tasa de buen control de la HTA en todo el mundo no va más allá del 25% del total de pacientes hipertensos. Cuba, Estados Unidos y Alemania son líderes con un control cercano al 40%, en cambio en la mayoría de los países de Latinoamérica no alcanza el 15%.

El tratamiento ideal se basa en β -bloqueantes y en la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los beneficios de ambos fármacos van más allá del descenso de la PA, debido a los efectos fundamentalmente antiarrítmicos de los primeros y el accionar de los segundos sobre los fenómenos de inflamación vascular sistémica.

Bajas dosis de diuréticos tiazídicos (6,25-12,5 mg de hidroclorotiazida) queda reservada para la combinación con otros agentes antihipertensivos. La indapamida a una dosis de 1.5 mg en personas ancianas ha demostrado claros beneficios clínicos.

Los antagonistas cálcicos son drogas efectivas para el tratamiento de todas las fases de la HTA, ya sea como mono drogas o en combinación. Además presentan un alto índice de seguridad, sólo el edema maleolar es un inconveniente frecuente.

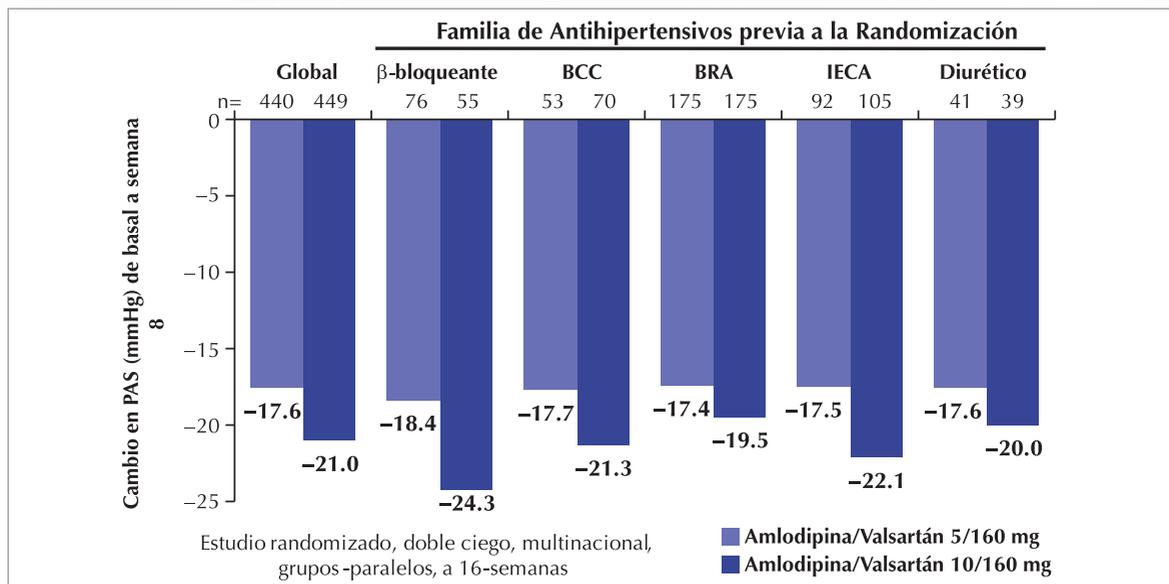


Figura 6. Eficacia Antihipertensiva incremental de Terapia Combinada en pacientes no controlados con Monoterapia.

El estudio “Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALL-HAT) evidenció que estos fármacos son efectivos en el control de la presión y en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.

En el hipertenso de alto riesgo, es imprescindible conseguir el control de la presión lo antes posible y mejor durante el primer mes y para ello es imperioso iniciar el tratamiento con doble terapia. El estudio Value evidenció que el control más rápido de la HTA se relaciona con una reducción importante de la morbimortalidad cardiovascular.

Los grandes estudios clínicos coinciden en que la mayoría de los pacientes hipertensos requieren dos o más fármacos para alcanzar el control de la HTA. Esto se demuestra por el hecho de que con monoterapia se controlan menos del 40% de los pacientes. En efecto, los estudios que valoran la tasa de respuesta a la monoterapia han confirmado que entre el 30 y el 35% de los pacientes responderán a cualquier

tipo de fármaco en monoterapia y el resto necesitarán doble o triple terapia. (Figura 6)

Desde un punto de vista farmacológico, resulta adecuada la asociación de fármacos siempre y cuando éstos actúen por diferentes mecanismos y resulten complementarios.²⁹⁻³⁰

La evidencia de resultados se ha obtenido particularmente de la combinación de un diurético con IECA/ ARA II, o antagonista del calcio con IECA/ ARA.

En no menos del 15-20% de hipertensos, el control de la presión arterial no se puede conseguir con solo 2 fármacos. Cuando se requieren 3 fármacos, la combinación más racional parece ser un bloqueante del sistema renina-angiotensina (IECA, ARA II), un antagonista del calcio y un diurético en dosis eficaces.

Es importante destacar que las combinaciones fijas constituyen una elección acertada, por la

doble ventaja de hacer que el tratamiento sea más fácil y más económico.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

“El gran desafío”

Uno de los desafíos más importantes en la prevención secundaria es conseguir la adherencia de los pacientes a los tratamientos indicados.

Al hablar de la adherencia estamos haciendo referencia a un fenómeno múltiple, porque son muchas las conductas que en ella se incluyen (tomar la medicación, acudir a las citas, evitar conductas de riesgo, etc.), y complejo porque se puede dar en una parte del tratamiento pero no en otro.

Las abrumadoras evidencias de los diversos mega-estudios han dejado en claro el amplio y efectivo campo de acción de las medidas de prevención, tanto en términos de utilización de fármacos, como de lograr cambios terapéuticos del estilo de vida. Ya nadie duda de las bondades de las estrategias generalmente aceptadas y han sido incorporadas en las guías de la mayoría de las naciones.

Sin embargo, en el momento de pasar de la recomendación a la acción es alto el índice de fracaso.

Los estudios EUROASPIRE I, II y III mostraron claramente que en ocho países de Europa, más allá de la subutilización de los recursos, los objetivos terapéuticos no eran alcanzados en un importante porcentaje de los pacientes que recibían las drogas.³¹⁻³²

Otros estudios de la vida real revelan resultados aún más desalentadores. Por ejemplo, Ho et al.

encontraron en una población de pacientes postinfarto que el 34 % de aquellos a los que se les prescribieron estatinas, betabloqueantes y aspirina, interrumpieron al menos una medicación, y el 12 % las tres, luego de un mes del egreso hospitalario; mientras que a los 12 meses sólo la mitad de ellos seguía recibiendo las 3 medicaciones. Este hallazgo tuvo su correlación clínica: cada fármaco suspendido implicó un aumento en el riesgo de muerte entre 1,82 y 2,86; lo que se pudo quintuplicar en el caso del abandono completo del tratamiento.³³

En el estudio PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological), se incorporaron personas entre 35 y 70 años de edad tanto de zonas rurales como urbanas, de países en distintas etapas de desarrollo. Un total de 5650 participantes sufrieron episodios de enfermedad coronaria en los últimos 5 años y 2292 participantes sufrieron un episodio de ACV en los últimos 4 años y estaban recibiendo fármacos para prevención secundaria.

Se analizó en esta población la adherencia a los tratamientos recomendados por las guías y consensos. Los resultados son preocupantes y muestran cuán lejos estamos de cumplir con las recomendaciones.³⁴

Globalmente, sólo el 25,3 % de los pacientes tomaba antiplaquetarios, el 17,4 % betabloqueantes, el 19,5 % IECA o antagonistas del receptor de angiotensina, y el 14,6 % tomaba estatinas. Se observaron enormes diferencias entre los países, según su grado de desarrollo y nivel socioeconómico. Los porcentajes respectivos para cada tipo de fármaco fueron en los países de más alto estatus económico, de 62 %; 40 %; 49,8 % y 66,5 %, mientras que para los de más bajo nivel fue de 8,8 %; 9,7 %; 5,2 % y 3,3 %, respectivamente. El porcenta-

je de pacientes que no recibía ninguna de las medicaciones basadas en la evidencia era de 11,2 % en los países de más alto nivel; 45,1 % en los de nivel medio-alto; 69,3 % en los de nivel medio-bajo y 80,2 % en los de más bajo nivel socioeconómico. A su vez, las poblaciones urbanas mostraban más adherencia que las rurales y también, se observó correlación con el nivel educativo, edad y otras variables.

Como se observa, la diferencia de los países de alto nivel con respecto a los demás es muy importante y la variable de más alta correlación con la adherencia a los tratamientos, fue el nivel socioeconómico poblacional. Pese a ello, el análisis del nivel de adherencia de las poblaciones de más alto poder adquisitivo dista de ser el ideal, lo que evidencia la influencia de otras razones, principalmente educativas, de falta de campañas gubernamentales, entre otros factores.

La falta de adherencia a los tratamientos responde a varias causas, una de ellas es claramente el nivel de ingresos como factor determinante para el acceso a la prevención secundaria en términos de la obtención de las medicaciones.

Otra importante causa tienen que ver con el escaso conocimiento, por parte del paciente, de los reales beneficios que aportan en la evolución clínica los cambios en los hábitos y el cumplimiento de la medicación preventiva de por vida. Para ello es necesario implementar programas educacionales sistemáticos de prevención de largo plazo en la mayoría de los países, incluyendo aquellos de altos ingresos.

Se deberán implementar, además, cambios en la educación médica, si realmente queremos tener médicos que sepan prevenir, habrá que actuar desde la etapa formativa jerarquizando la prevención. Para entrar en la modernidad, es

necesario crear la conciencia que las enfermedades en última instancia, son el resultado del fracaso de la prevención.

El consejo médico ha demostrado ser el arma más eficaz en la modificación de los estilos de vida; y en el caso del seguimiento del tratamiento prescrito, la medida preventiva fundamental se ampara en una clara comprensión del mismo, para lo cual es necesaria una correcta explicación y un adecuado seguimiento.

REFLEXIÓN FINAL

La palabra prevención se define como “preparación, disposición que se toma para evitar algún peligro. Preparar con anticipación una cosa”. Queda claro entonces que al utilizar este término nos referimos a una acción de carácter anticipatorio. Pero tendríamos que preguntarnos, lógicamente ¿a qué nos anticipamos? Si es anticiparnos al peligro, o si es anticiparnos a que las cosas puedan ser mejor de lo que son. Justamente de esto último se trata, trabajar en un comportamiento prosalud que nos garantizará no sólo ausencia de enfermedad, sino también bienestar.³⁵

El objetivo es llegar a edades avanzadas con capacidades motrices y de relación social plena y satisfactoria.

Este es el mensaje que deberíamos transmitir a nuestros pacientes, el éxito de educar en la salud dependerá de la continuidad de las acciones y al tiempo que le dediquemos a nuestros pacientes, en la práctica médica cotidiana.

Consideremos que sembrar educación es cosechar salud.

Bibliografía

1. Tinetti M., Iglesias R. Seguimiento del paciente con cirugía de revascularización coronaria. En: *Recuperación Cardiovascular*. Editorial Publicaciones Latinoamericanas, 2010, Pag. 381-389.
2. Goyal A, Alexander J, Hafley G et al. Outcomes associated with the use of secondary prevention medications after CABG. *Ann Thorac Surg* 2007;83:993.
3. Iglesias R. Impacto cardiovascular del síndrome metabólico. En: Lerman J, Iglesias R (Ed): *Enfoque integral del síndrome metabólico*. Segunda edición. Editorial Intermédica, 2009, Capítulo 13: 159-172.
4. Rioufol G, Finet G, Ginon I y col. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804-808.
5. Boden W., O'Rourke R., Teo K. y col. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. For the COURAGE Trial Research Group. *N Engl J Med*, 2007;356;15.
6. Castro A., Dalmau R., López Sendón JL. Progresos en aterotrombosis. Desde la genética aplicada a la medicina personalizada. En: Vilariño J, Esper R., (Ed). Editorial Ediciones Médicas del Sur. Pag. 215-244. 2011.
7. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. *Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans*. 5th ed. Home and Garden Bulletin No. 232. Washington, DC: US Department of Agriculture; 2000.
8. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel L, Bray GA, SimonsMorton DG, et al. for de DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of Diet and sodium Intake on Blood Pressure: subgroup analysis of the DASH-Sodium Trial. *Ann Intern Med* 2001;35:1019-28.
9. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659 –72.
10. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubais M, Almahmeed WA and col. Association of Psychosocial Risk Factors with Risk of Acute Myocardial Infarction en 11.119 Cases and 13.648 Controls from 52 Countries (the INTERHEART study): case – control Study. *Lancet* 2004; 364: 953 – 962
11. Mochcovitch M, Nardi A. Expert Review of *Neurotherapeutics*. 2008; 8(10):1285-1293.
12. Jorenby D, Hays J, Reeves K. Efficacy of Varenicline, a nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
13. Pastrono C, Garcia Rodríguez L, Landolfi R, Baigent C. Low dose of aspirin for the prevention of atherotrombosis. *N Engl J Med*, 2005;353:2373-83.
14. Bhatt DL, Fox KAA, Topol EJ. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17.
15. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):335-71.
16. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16
17. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
18. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, y col. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
19. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;82:438-45.
20. Guthrie R. Niacin or ezetimibe for patients with, or at risk of coronary heart disease. *Clin Med Insights Cardiol* 2010;4:99-110.
21. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
22. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids

- and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
23. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
 24. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al.; for the ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
 25. Han S, Quon M, Kim J, Koh K. Adiponectin and cardiovascular disease. Response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:531-8.
 26. Consenso de Prevencción Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Arg Cardiol* 2012; 80(2):76-98.
 27. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
 28. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
 29. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients for the ACCOMPLISH Trial Investigators. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
 30. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
 31. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardio-protective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-37.
 32. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373 (9667):929-40.
 33. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ. Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1842-47.
 34. Yusuf S, Islam S, Chow C, Rangarajan S, Dage-nais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378 (9798):1231-43.
 35. Iglesias R. Editorial. Sembrar educación es cosechar salud. *Rev Compartir Salud*. N° 1, 2010.



ISBN: 978-612-00-1509-4



9 786120 015094



El **Dr. Enrique Ruiz Mori** obtuvo el título de Médico Cirujano por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, realizó su Post-Grado en la especialidad de Cardiología en el Centro Médico Naval.

Alcanzó el Grado de Magister en Docencia e Investigación en Salud por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y el Grado de Doctor en Gestión en Salud por la Universidad de San Martín de Porres.

Ha ejercido su profesión en el Instituto de Salud del Niño y posteriormente en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas donde actualmente ejerce el cargo de Jefe del Servicio de Cardiología.

Es Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres, siendo Responsable de las Asignaturas de Fisiología y Fisiopatología.

Ha desempeñado, entre otros, los siguientes cargos:

- Presidente de la Sociedad Peruana de Cardiología (2009 - 2011).
- Miembro del Consejo Consultivo de la Fundación Instituto Hipólito Unanue (2011-2013).
- Director de la Revista Peruana de Cardiología (1995-1997 y 2003-2005).
- Editor Médico del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM.
- Es Miembro Titular de instituciones científicas nacionales e internacionales.

Es autor, entre otras publicaciones, de:

- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas en Cardiología,
- Guía de Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial,
- Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio ST elevado,
- Riesgo Cardiovascular según el Score de Framingham en poblaciones del Perú.

Ha obtenido el Premio Nacional de Cardiología (2013).

Es autor de artículos científicos y de trabajos de investigación, de orden nacional e internacional.

El Colegio Médico del Perú le otorgó la “Medalla de Honor al Mérito” por su destacada labor en beneficio de la salud en octubre del 2013.

El presente esfuerzo editorial busca ser una herramienta que resalte el importante papel que tienen los factores de riesgo en la enfermedad aterosclerótica y el rol que debe desempeñar el médico como educador en prevenirlas, lo cual es una responsabilidad contraída hacia la sociedad.

Hemos avanzado del concepto de **“Placa Vulnerable”** al de **“Paciente Vulnerable”**, sin embargo en el momento actual debemos hablar de **“Comunidad Vulnerable”**, la cual está expuesta a estilos de vida desfavorables y frente a ello, el médico debe ejercer un liderazgo en la **“Prevención”** de las afecciones cardiovasculares.