

# PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE CARDIOPATÍA CORONARIA

## PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF CORONARY CARDIOPATHY

### RESUMEN

La prevención de enfermedad coronaria cada vez adquiere mayor relevancia por cuanto la enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte en el mundo. Los factores de riesgo clásicos: tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes, sedentarismo y obesidad además de la edad y de los factores genéticos, explican sobre el 90% de los infartos en el mundo, tanto en hombres como mujeres. Se desconoce aún el mecanismo por el cual la reducción de los factores de riesgo disminuye los eventos isquémicos coronarios y muchos de los mecanismos que aceleran o gatillan la aterosclerosis, pese a nuestros mejores esfuerzos y a los avances en esta materia, la enfermedad coronaria aún existe. Contamos con fuerte evidencia que en prevención secundaria además de la reducción de los factores de riesgo, la terapia farmacológica con antiplaquetarios, betabloqueadores, inhibidores de enzima convertidora y estatinas, reducen el riesgo en forma significativa de presentar un segundo evento.

*Palabras Clave:* Prevención cardiovascular, enfermedad coronaria.

### SUMMARY

The prevention of coronary heart disease is becoming more relevant as cardiovascular disease remains the leading cause of death worldwide. Classic risk factors: current smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, sedentary lifestyle and obesity in addition to age and genetic factors explain about 90% of acute myocardial infarction in the world, in both men and women. It is not known yet the mechanism by which the reduction of risk factors reduces ischemic coronary events and many of the mechanisms that initiate or accelerate atherosclerosis. Despite our best efforts and progress in this area, the disease still exists. We have

*strong evidence that secondary prevention in addition to reducing risk factors, with antiplatelet drug therapy, beta blockers, converting enzyme inhibitors and statins reduce significantly the risk of presenting a second ischemic event.*

*Key words:* Cardiovascular prevention, coronary disease.

### ¿POR QUÉ NECESITAMOS PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA?

De cada 100 pacientes con un primer infarto del miocardio en el mundo, 34 mueren al inicio, de los 66 restantes, 14 mueren en la primera semana, de los 52 dados de alta del hospital solo 42 sobreviven al cabo de 1 año. La enfermedad cardiovascular además de ser muy prevalente, es muy cara: sobre 80 millones de adultos en EE.UU. tienen enfermedad cardiovascular y su costo estimado es de US\$ 448 billones anuales.

La aterosclerosis a través de la enfermedad coronaria, el accidente vascular cerebral y la enfermedad vascular periférica ha sido responsable de más muertes e invalidez en la población adulta que ninguna otra patología en el mundo (1), desde el inicio del siglo 20, durante todos los años, excepto en 1918 por la epidemia de influenza.

Desde 1959 en que se identificó el concepto y acuñó la famosa frase de Framingham de "los factores de riesgo de enfermedad coronaria", ha habido una verdadera explosión de literatura sobre aterosclerosis y su relación con los factores de riesgo, existiendo mucha discusión respecto a si la reducción de factores de riesgo es sinónimo de prevención o de cardiología preventiva y lo que realmente significa prevenir la enfermedad aterosclerótica.

La enfermedad cardiovascular ha sido muy devastadora, especialmente por que el 50% de la población que muere por enfermedad coronaria, lo hace súbitamente, sin ninguna alerta, y sin tener la oportunidad de poder intervenir. Por tanto la búsqueda de marcadores que identifiquen

al sujeto en riesgo, que permitan poder definir una estrategia preventiva, ha sido un desafío permanente, aun no resuelto.

El estudio longitudinal más grande, que ha buscado identificar marcadores de cardiopatía, fue el estudio Framingham Heart Study, en 1948, y que sigue siendo de plena actualidad. Los primeros factores identificados fueron el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y las anomalías electrocardiográficas, publicados en el *Annals of Internal Medicine* en 1961 (2, 3). Posteriormente se identificó al ejercicio como un factor protector, mientras que la obesidad, y la menopausia se identificaron como factores de mayor riesgo de enfermedad coronaria, siendo la hipertensión identificada como de alto riesgo de accidente cerebrovascular. La personalidad tipo A, se relacionó con mayor prevalencia de enfermedad coronaria y niveles altos de colesterol HDL con menor riesgo cardiovascular. Otros estudios posteriores mostraron que la diabetes, la edad avanzada, la insuficiencia renal crónica y algunos marcadores de inflamación como la proteína C Reactiva, se asociarían a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Recién en 1991 se crea el primer modelo predictor de riesgo cardiovascular, basado en el número de factores de riesgo del individuo, como una herramienta para tratar de identificar individuos con mayor probabilidad de tener un evento coronario agudo. En este sentido las Tablas de predicción de riesgo americanas de Framingham y las Tablas europeas SCORE, han sido las más usadas hasta la fecha. Dado que cada población tiene características de riesgo que le son propias, en Chile se han creado Tablas propias de evaluación de riesgo, por parte de la Universidad de Talca y el Minsal, recientemente publicadas (4), que estarán siendo validadas durante el curso del presente año, para evaluar su aplicabilidad a población chilena.

Los factores clásicos han sido divididos en aquellos irreversibles (edad, sexo, historia familiar) y reversibles (tabaco, hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, obesidad sedentarismo y HDL bajo). Se encontraron además factores emergentes (marcadores inflamatorios, PCR, Interleukina 6, fibrinógeno), que hoy están siendo estudiados para ver su real contribución al proceso aterosclerótico. Los estudios randomizados y controlados, han demostrado que la suspensión del tabaco, realizar actividad física, controlar la hipertensión arterial, el colesterol LDL, y tener dieta rica en fibra y baja en sal y grasas, disminuye los eventos cardiovasculares. Posteriormente los factores de riesgo se han evaluado en diferentes situaciones, ya sea donde el objetivo es disminuir los eventos o la mortalidad (estudios de seguimiento) o reducir el factor de riesgo (estudios de efectividad) o reducir algún marcador como grosor de íntima media carotídea o ultrasonido intravascular IVUS.

Los factores de riesgo clásicos definidos hace varias décadas, continúan siendo vigentes, tal como lo demostró el estudio INTERHEART (5) recientemente publicado. La estrategia preventiva de suspender el tabaco, hacer ejercicio, tener niveles bajos de colesterol LDL y altos de HDL, y presiones arteriales normales, continua siendo la principal estrategia preventiva de enfermedad aterosclerótica, tanto en prevención primaria como secundaria, constituyendo recomendación A1 para la prevención de la enfermedad aterosclerótica (6). Ninguno de los factores emergentes ha logrado este nivel, y la presencia de los factores clásicos

mencionados antes, explicarían sobre el 90% de los infartos en el mundo, tanto en hombres como en mujeres.

Una de las enseñanzas más importantes de las investigaciones epidemiológicas prospectivas, estudios FRAMINGHAM (2), PROCAM (7) y MRFIT (8), es que el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria muy pocas veces depende de un sólo factor de riesgo, en la mayoría de los casos, el riesgo cardiovascular está determinado por la acción sinérgica de dos o más factores de riesgo, y a menudo, cada uno de ellos es sólo de grado leve. Lo más frecuente es que el aspecto hereditario del riesgo sea la suma de una cantidad de genes de pequeño efecto (poligenes), que interactúan con factores ambientales.

A pesar de nuestros mejores esfuerzos, de los múltiples progresos en este tema, y de conocer los factores más importantes que producen la aterosclerosis, no hemos logrado eliminar la enfermedad coronaria. Pareciera ser que el pilar fundamental de la prevención de la enfermedad coronaria es eliminar la aterosclerosis, que ésta nunca ocurriera, o eventualmente si ya se produjo, que ésta sufra regresión.

La diferencia entre prevención primaria y secundaria muchas veces resulta ser muy sutil, ya que el proceso de aterogénesis, se inicia bastante antes de tener un infarto del miocardio o de manifestarse los primeros síntomas de enfermedad coronaria. El límite "práctico" para hablar de prevención primaria o secundaria, es "el día" en que ocurrió el evento coronario, siendo el estado aterosclerótico coronario el mismo, antes o después del evento. Lo que separa, entonces, la prevención primaria de la secundaria, es la complicación de la placa aterosclerótica y los síntomas derivados de ello, que se traducen en un accidente coronario agudo.

Visto así, pareciera que el eslabón perdido en la prevención, es poder conocer y entender mejor aun, el proceso aterosclerótico, qué lo gatilla, qué lo estimula, qué factores aceleran o enlentecen la aterosclerosis vascular, y también los factores genéticos detrás de ella, que determinan la intensidad y rapidez de progresión de la aterosclerosis.

Si bien sabemos que la aterosclerosis se inicia con la inflamación, activación celular y metabolismo del colesterol LDL, la gran variabilidad en la respuesta de un individuo a otro, y las diferentes expresiones fenotípicas, y las diversas manifestaciones de la enfermedad coronaria de un individuo a otro, nos hacen reconocer que nuestro conocimiento está aún en estado inicial en cuanto al mecanismo de la enfermedad y de poder establecer una estrategia preventiva que logre erradicar la enfermedad coronaria. Aún desconocemos el mecanismo por el cual al disminuir los factores de riesgo clásicos, se reducen los eventos coronarios.

Existen fuertes evidencias que indican que al bajar el colesterol LDL con estatinas, se reducen los eventos coronarios, incluso a pesar de no obtener cambios significativos en el volumen de la placa o del ateroma (9). Esto sugiere que no sólo se estaría cambiando el proceso que enlentece la aterosclerosis, sino que también se estaría modificando lo que está ocurriendo en el ateroma mismo, transformándose, de una placa inestable con cubierta delgada y alto contenido lipídico, en una placa estable, cubierta de una capa gruesa y fibrosa, con menor contenido de colesterol, lo cual disminuye la probabilidad de un evento coronario. Sin embargo el mecanismo por el cual esto ocurre, no lo conocemos. Si bien las estatinas han cambiado la evolución de la enfermedad aterosclerótica y se han convertido en la piedra angular para tratar pacientes

con enfermedad coronaria conocida, (prevención secundaria) y una gran promesa para los de alto riesgo asintomáticos (prevención primaria), no hemos logrado detenerla y la enfermedad coronaria aun existe, y continúa siendo la primera causa de muerte en Chile y el mundo.

A pesar de esto, no parece que las estatinas puedan revertir completamente el proceso aterosclerótico, ni que sea suficiente el hacer actividad física y tener una dieta saludable. Conocemos de atletas que llevando dietas muy saludables han muerto por enfermedad cardiovascular isquémica. Aun nos queda mucho por conocer.

Sabemos que la enfermedad coronaria progresa en forma silenciosa por largo tiempo antes que se produzca una ruptura de la placa aterosclerótica, y que se produzca un evento coronario agudo. La estabilización de la placa aterosclerótica, la normalización de la función del endotelio, la acción antiinflamatoria, además del efecto de disminuir el colesterol plasmático serían algunos de los mecanismos por los cuales las estatinas, producirían efectos benéficos, tanto en prevención primaria como secundaria.

Es importante enfatizar que aun teniendo que descifrar en el futuro muchos mecanismos del proceso aterosclerótico, existen claras evidencias que muestran que al disminuir los factores de riesgo clásicos (tabaco, colesterol, diabetes, hipertensión, sedentarismo y obesidad) se reducen los eventos coronarios, tanto en prevención primaria como secundaria, y que sigue siendo la estrategia más efectiva para prevenir eventos coronario.

Esperar que aparezca el primer síntoma de enfermedad coronaria para intervenir, no es una estrategia viable, ya que frecuentemente el primer síntoma puede ser la muerte. Algo más de 1/3 de las muertes por enfermedad coronaria no tenían historia previa. Por lo tanto la reducción de los factores de riesgo clásicos, y la correcta evaluación del riesgo coronario individual, más allá de si tiene o no enfermedad coronaria conocida, debe ser la que guíe los objetivos terapéuticos.

La prevención secundaria, además de la reducción de los factores de riesgo, incluye el uso de fármacos antiplaquetarios, de inhibidores de enzima convertidora, de beta bloqueadores, y de estatinas, para disminuir la probabilidad de un segundo evento coronario.

Es así como el mensaje es que reduciendo enérgicamente el riesgo, quizás nunca se tendrá enfermedad coronaria, y en caso de ocurrir, probablemente se sobrevivirá a ella. En la actualidad, 78% de los adultos (entre 20 y 80 años) en EE.UU. son candidatos al menos a alguna actividad preventiva (uso de Aspirina, suspensión del tabaco, control de la hipercolesterolemia, de la hipertensión, bajar de peso o iniciar actividad física). Si cada uno recibiera la actividad preventiva para la cual fueron elegibles, se reducirían un 63% los infartos del miocardio y un 31% los accidentes cerebrovasculares. La implementación de todas las medidas preventivas agregaría 220 millones de años-vida a la población estadounidense en los próximos 30 años, o 1,3 años de expectativa de vida para todos los adultos (10).

En un futuro próximo, es probable que investigaciones actualmente en curso en las áreas de genética, (especialmente referente a polimorfismo y anomalías de los genes que afectan el metabolismo de las lipoproteínas); biología molecular; fisiología vascular (especialmente función de endotelio, estabilidad de la placa e inflamación), y estudios no invasivos por imágenes de las arterias, mejoren nuestra capacidad para evaluar el riesgo de enfermedad coronaria y de este modo guíen mejor nuestros objetivos y resultados terapéuticos.

Hoy las recomendaciones preventivas del American Heart Association y del American Stroke Association (6), pueden resumirse en lograr lo siguiente:

1. Uso de Aspirina en individuos de alto riesgo.
2. Control adecuado del peso logrando IMC entre 18,5 y 24,9 Kg/mt<sup>2</sup>.
3. Suspensión del tabaco siempre.
4. Control glicémico adecuado logrando hemoglobina glicosilada inferior a 7% en pacientes diabéticos.
5. Control adecuado de la presión arterial según grupos de riesgo: menos de 140/90 mmHg en la población general y menos de 130/80 en pacientes con diabetes o insuficiencia renal.
6. Niveles de colesterol menor a 100 mg/dL y según metas de tratamiento. Las estatinas serían las drogas de primera línea.
7. Realizar actividad física por 30 minutos, al menos 5 veces a la semana.

## ¿QUÉ NOS DEPARA EL FUTURO EN PREVENCIÓN?

### Prevención Secundaria:

A pesar de la fuerte evidencia en prevención secundaria, de los efectos benéficos del uso de terapia farmacológica (antiplaquetarios, inhibidores de enzima convertidora, betabloqueadores, y estatinas), un gran porcentaje de pacientes de alto riesgo no reciben la terapia adecuada, ya sea por prescripción inadecuada, ausencia de adherencia al tratamiento, costos inalcanzables de las drogas. En las mejores condiciones, sólo el 50% de los pacientes con patología cardiovascular crónica logran cumplir su terapia. Por esta razón Wald y Law desarrollaron el concepto de la Polypill, publicado por primera vez en el año 2003 (11). Ellos postulan que esta tableta incluyendo 6 componentes y administrada a individuos mayores de 55 años, una vez al día, reduciría la incidencia de enfermedades cardiovasculares en un 80%. Desde entonces, ha existido bastante controversia al respecto, sin embargo, el valor potencial de la polypill ha sido reconocido por grandes grupos de expertos en prevención secundaria. Las ventajas de ella, se traducirían en mayor simplicidad y adherencia al tratamiento, y probablemente menores costos.

Actualmente se está desarrollando un proyecto europeo, liderado en España, cuya polypill incluye tres drogas: Antiplaquetario (ASA), Estatina e inhibidor de enzima convertidora (en tres diferentes dosis) que es administrada una vez al día, a pacientes de alto riesgo, que nos mostrará los reales alcances de este nuevo concepto terapéutico.

### Prevención primaria:

Dado que la enfermedad aterosclerótica es multifocal, inmunoinflamatoria, y que se inicia precozmente en la vida, adquiere real importancia el detectarla a tiempo, antes de que se inicien los síntomas, identificando pacientes con placas vulnerables y eventualmente, pacientes vulnerables a tener ateromatosis. Al respecto, los estudios genéticos y los estudios con múltiples imágenes adquirirán importancia creciente en el mundo.

Posiblemente a partir del 2015, veremos frecuentemente el uso de herramientas genómicas para el manejo de la aterosclerosis vascular, que junto a las imágenes moleculares de las placas, (posible gracias al desarrollo de ensayos biológicos y químicos que permiten detectar vías y mecanismos moleculares) nos permitirán monitorear individuos sanos

y enfermos para una terapia personalizada o mejor aún, una estrategia preventiva individualizada.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. The World Health Report 2008: Prevention of Cardiovascular Disease, World Health Organization <http://www.who.int/whr/en/index.html>

2. Kannel WB; Castelli WP et al. Serum Cholesterol lipoproteins and the risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Int. Med.* 1971;74:1-12

3. Kannel W, Dawber TR, Kagan A et al. 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

4. Minsal: <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/saludcardiovascular/>

5. Salim Yusuf, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu, Tony Dans, Alvaro Avezum, Fernando Lanas, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364:937-952.

6. Smith S, Allen J, Blair S, Bonow R, Brass L, Fonarow G, Grundy S, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 Update. Endorsed by the

National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.

7. Cullen P; Schulte H; Assmann G. The Munster Heart Study (PROCAM) Total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL-C concentration in smokers but not in non-smokers. *Circulation* 1997; 96:2128-36.

8. Stamler J; Wentworth D et al. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded ? Findings in 356.222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) *JAMA*; 1986; 256:2823-28.

9. Bucher H; Griffich L; et al Systematic Review on the Risk and Benefit of Different Cholesterol lowering Interventions. *Arteriocler. Tromb. Vasc. Biol* 1999;19:187-195.

10. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 576-585.

11. Wald NJ, Law M. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.

Va de 0 a 80 km/h  
en 60 segundos.



Va de 0 a 100 km/h  
en 3,6 segundos, sin  
desestabilizarse.



**La diferencia es evidente**

**Sólo**  **LIPITOR®**

**tiene toda la evidencia que hace la diferencia**