



# Cardiopatía isquémica

A. Carbonell San Román, T. Segura de la Cal y J.L. Zamorano Gómez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Aterosclerosis
- Placa de ateroma
- Agregación plaquetaria
- Factores de riesgo cardiovascular

## Key words:

- Atherosclerosis
- Atheroma plaque
- Platelet aggregation
- Cardiovascular risk factors

## Resumen

La cardiopatía isquémica es la enfermedad cardíaca producida por el déficit de oxígeno en el músculo cardíaco. Es la primera causa de muerte en nuestro país, lo cual produce un gran impacto demográfico y social. La causa más frecuente de isquemia miocárdica es la enfermedad coronaria debida a aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas. La aterogénesis es una reacción inflamatoria con formación de placas estables o inestables, cuyo mecanismo subyacente es la disfunción endotelial. Los factores de riesgo cardiovascular son características individuales que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular, siendo los principales: la edad, el tabaco, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia. Es necesario el control de los factores de riesgo para la prevención de eventos cardiovasculares y, una vez establecida la enfermedad, mejorar el pronóstico de la misma.

## Abstract

### Ischemic heart disease

Ischaemic heart disease occurs as a consequence of a lack of oxygen supply of the myocardium. It is the first cause of death in developed countries, with a huge demographic and social impact. The most common cause of ischaemic heart disease is atherosclerosis of epicardic coronary arteries. Atherosclerosis is an inflammatory reaction with formation of cholesterol-rich plaques, being endothelial dysfunction its underlying cause. Cardiovascular risk factors are individual characteristics which increase the risk of developing a cardiovascular disease; the main cardiovascular risk factors for atherosclerotic disease are age, smoking, high blood pressure, diabetes mellitus and dyslipidaemia. It is crucial to obtain an adequate control of these risk factor in order to prevent cardiovascular events, and once the disease has developed, improve its prognosis.

## Concepto

La cardiopatía isquémica (CI) es el conjunto de enfermedades en las que se genera una alteración del miocardio debido a un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda del mismo, en detrimento de aquél. Es una causa mayor de morbimortalidad en países desarrollados. Pese a la disminución de la mortalidad de la enfermedad en las cuatro últimas décadas, la CI sigue siendo responsable de un tercio de las muertes en personas por encima de los 35 años de edad.

La causa fundamental es la aterosclerosis de las arterias epicárdicas, que significa literalmente “endurecimiento de la pared de las arterias”. No obstante, existen otras muchas causas como son las alteraciones de la microcirculación coronaria (angina microvascular o síndrome X), la disfunción endotelial, el espasmo coronario, embolias coronarias, aneurismas de la aorta ascendente cuando se disecan proximalmente o alteraciones congénitas de la anatomía coronaria, por aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno por hipertrofia miocárdica como en la cardiopatía hipertensiva, la estenosis aórtica, la miocardiopatía hipertrófica o en taquicardias; y por último, por disminución del aporte de oxígeno por anemia, etc.<sup>1</sup>

## Etiopatogenia

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a la íntima, media y adventicia de las arterias de grueso y mediano calibre de todo el organismo, y que da lugar a manifestaciones clínicas en diversos territorios vasculares (arterias coronarias, carótidas, aorta y arterias periféricas). Se inicia el proceso con la disfunción del endotelio inducida por la alteración en las LDL, las fuerzas de estrés sobre la pared vascular, la hipertensión, el tabaquismo, las infecciones, y otros procesos que generan una respuesta inflamatoria<sup>2</sup>. Este proceso genera la lesión básica que es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias.

Afecta a arterias de diferentes localizaciones simultáneamente con diferente grado de progresión, siendo muy heterogénea en el tiempo. Se manifiesta con fenómenos agudos que coexisten con otros muy crónicos, de manera que durante su proceso evolutivo se manifiesta por medio de complicaciones como la CI, la isquemia cerebrovascular y la enfermedad vascular arterial periférica. El paciente que ha sufrido un evento cardiovascular agudo presenta un riesgo elevado de sufrir procesos similares en otros territorios vasculares, por lo que debe ser tratado de forma intensiva y sometido a una vigilancia estrecha.

## Formación de la placa de ateroma

El endotelio vascular es un órgano multifactorial, capaz de percibir estímulos (tanto sistémicos como locales) y modificar su estado funcional para contribuir a mantener la homeostasis de la pared vascular<sup>3,4</sup>. En condiciones fisiológicas, el endotelio presenta una superficie con propiedades anti-trombogénicas a través de la cual se produce el intercambio de numerosas sustancias entre la sangre y los tejidos y se controla el tono vascular y el tránsito de células inflamatorias hacia la pared vascular<sup>5</sup>. Las concentraciones aterogénicas de LDL llevan a una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico endotelial, aumentando los niveles tisulares de endotelina-1 y activando vías proinflamatorias. Así se inicia el proceso de acumulación de pequeñas partículas lipoproteicas en la íntima, que tienden a confluír en agregados a través de la matriz extracelular. Estas partículas lipoproteicas unidas a proteoglicanos tienen una mayor susceptibilidad a la oxidación y a otras modificaciones químicas. Esto genera un potente estímulo inflamatorio que origina la infiltración de monocitos circulantes. Ya en el espacio subendotelial, los monocitos se transforman en macrófagos que internalizan

partículas de LDL oxidadas, dando lugar a la formación de células espumosas<sup>6</sup>. Éstas constituyen el componente principal del núcleo lipídico, parte especialmente dañina de la placa aterosclerótica. El endotelio disfuncionante genera, por tanto, un entorno protrombótico y proinflamatorio favorable para el desarrollo de lesiones ateroscleróticas y complicaciones trombóticas.

Los macrófagos activados liberan sustancias quimiotácticas y mitogénicas que perpetúan el proceso reclutando nuevos macrófagos y células musculares lisas desde la capa media.

Este proceso contribuye al crecimiento de la placa y produce estenosis progresiva de la luz vascular. Los macrófagos elaboran metaloproteinasas, enzimas líticas que pueden contribuir a la desestabilización de la placa. Son también conocidos los mecanismos que contribuyen al crecimiento rápido de la placa aterosclerótica. La apoptosis de las células macrofágicas presentes en la placa permite la exposición de fosfatidilserina de la superficie celular, esta molécula presenta una potente actividad procoagulante, y desencadena la cascada de la coagulación mediada por factor tisular (FT). Existe por tanto una importante cantidad de FT en el núcleo lipídico. Al producirse la rotura o fisura de la placa, el FT queda expuesto al torrente sanguíneo, precipitando la formación de un trombo sobre la lesión. Éste es uno de los mecanismos más importantes que conducen a la desestabilización de la placa y que da lugar a eventos agudos<sup>7,8</sup> (fig. 1).

## Formación de trombo

El riesgo de rotura de la placa aterosclerótica depende más de su composición y su vulnerabilidad que del grado de estenosis. Diferentes estudios han revelado que más de un 75% de los infartos de miocardio ocurren en áreas donde las arterias coronarias presentan estenosis moderada (menos del

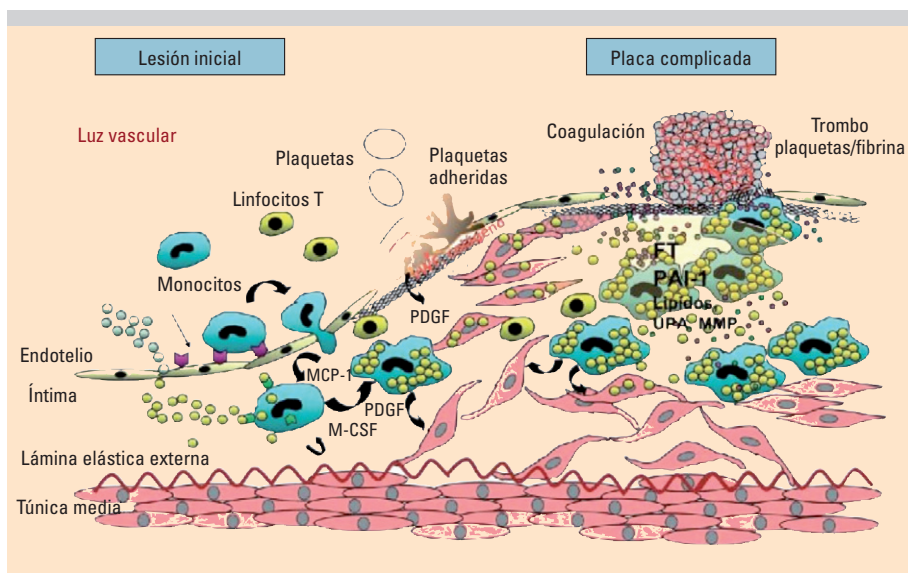


Fig. 1. Representación esquemática de la evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de disfunción endotelial a etapas avanzadas con la presencia de placas complicadas. Adaptada de Badimon L et al<sup>9</sup>.

50%). Los factores predominantes que afectan a la estabilidad de las placas ateroscleróticas son su composición celular y la proporción entre matriz extracelular y concentración lipídica. Las placas inestables y con alto riesgo de rotura contienen un importante núcleo lipídico, rico en ésteres de colesterol y pobre en colágeno, y un reducido número de células musculares lisas, además de inflamación dentro de la cápsula y un elevado grado de neovascularización. Mientras que en lesiones iniciales las células musculares lisas representan un 90-95% del componente celular, la proporción decae hasta el 50% en las placas ateroscleróticas avanzadas.

Gran parte de los síndromes coronarios agudos se desarrollan sobre lesiones moderadamente estenóticas que sufren una solución de continuidad exponiendo el núcleo lipídico y generando un estado de hipercoagulabilidad local que predispone a la formación de un trombo. En el desarrollo de este proceso que ocasiona oclusión o suboclusión de la luz vascular se distinguen dos mecanismos: un proceso pasivo, relativo a variables físicas y estructurales de la pared vascular y el flujo sanguíneo, y un proceso activo, mediado por metaloproteinasas y FT. Este último es considerado como el principal regulador de la coagulación, hemostasia y trombosis.

Puede no producirse la rotura de una placa aterosclerótica, sino únicamente una erosión superficial de una placa altamente estenótica y fibrótica. En estos casos desempeñan un papel fundamental en la formación del trombo diversos factores sistémicos. Así, tabaco, hiperlipidemia, hiperglucemia y alteraciones de la hemostasia son condiciones que generan un estado hipertrombogénico. Todos estos factores actúan por un mecanismo similar: la activación de las interacciones leucocitos-plaquetas con liberación de FT y activación de trombina.

Tras el daño vascular, la dinámica del depósito plaquetario y la consiguiente formación del trombo se regulan localmente por: a) el grado de estenosis; b) el tipo de lesión, y c) la composición de la placa aterosclerótica.

La fisura o rotura de una placa aterosclerótica en las arterias coronarias, ya sea de manera espontánea o inducida con la consiguiente formación del trombo, es fundamental para el desarrollo de los síndromes isquémicos agudos. En pacientes asintomáticos y aquellos con angina estable, la organización de dicho trombo es importante en la progresión de la arteriosclerosis.

## La adhesión, activación y agregación plaquetaria

La fisura o rotura de la placa aterosclerótica expone componentes de la matriz vascular (por ejemplo, diferentes tipos de colágenos, factor de Von Willebrand (FvW), fibronectina, laminina, fibulina y tromboespondina) al torrente circulatorio que favorecen la interacción entre plaqueta y pared vascular, activando la agregación plaquetaria<sup>10</sup>.

El endotelio dañado libera FvW sintetizado por las células endoteliales sobre el cual se adhieren las plaquetas. Simultáneamente, el colágeno del subendotelio expuesto a la circulación actúa como el segundo factor adherente para las plaquetas. En condiciones de alta velocidad de cizallamiento,

como es el daño arterial, el FvW ancla las plaquetas al subendotelio; una parte de la molécula de FvW se une al receptor específico de la plaqueta (GP Ib/IX), mientras que la otra parte se une al colágeno del subendotelio. Así pues, el FvW sirve de puente entre la plaqueta y el subendotelio.

Los eritrocitos hemolizados en la lesión vascular liberan adenosindifosfato (ADP), que junto con trombina, tromboxano A<sub>2</sub>, epinefrina y otros agonistas solubles liberados con la ruptura de la placa amplifican la activación plaquetaria. Esta activación produce degranulación de las plaquetas que liberan ADP, serotonina y calcio (gránulos densos) favoreciendo el reclutamiento de nuevas plaquetas<sup>11</sup>; simultáneamente, se producen cambios en la conformación de la glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), que es el receptor del fibrinógeno. Finalmente, el fibrinógeno se une a las plaquetas y da estabilidad al coágulo. El tromboxano A<sub>2</sub> liberado se une a través de su receptor específico a la superficie plaquetaria, células inflamatorias circulantes y en los componentes de la placa aterosclerótica amplificando y perpetuando el proceso de activación de las plaquetas. De hecho, se ha demostrado que el bloqueo de los receptores de tromboxano A<sub>2</sub> inducen una regresión de las placas ateroscleróticas vulnerables<sup>12</sup>.

A su vez, la degranulación plaquetaria libera factores de crecimiento que inician la reparación vascular, citocinas, y enzimas lisosomales que constituyen la unión con la respuesta inmunitaria. También se produce la traslocación de proteínas de adhesión encargadas de la amplificación y perpetuación del proceso de adhesión de las plaquetas. Se produce de esta forma un cambio conformacional de la membrana plaquetaria, que adquiere una forma plana espiculada. Quedan expuestos en la membrana externa componentes fosfolipoproteínicos ricos en fosfatidilserina que facilita la unión y activación de los factores de coagulación como la formación de trombina.

## Agregación plaquetaria

Independientemente del estímulo que produce la activación plaquetaria, la agregación plaquetaria se encuentra regulada en la parte final de su vía por la activación de los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa. El receptor del heterodímero GPIIb/IIIa es la proteína más abundante de la superficie plaquetaria. La activación de este receptor es calcio dependiente y requiere un cambio conformacional en dos subunidades que permiten la exposición de un nuevo sitio de unión. El fibrinógeno procedente del plasma o de la misma plaqueta es el ligando principal del receptor GPIIb/IIIa. La estructura dimérica del fibrinógeno permite su interacción con dos plaquetas simultáneamente, por tanto favoreciendo la agregación plaquetaria. En menor medida, también participan otros ligandos del receptor GPIIb/IIIa en la agregación plaquetaria como son el FvW, la fibronectina y la vitronectina. En la fase final de la formación del trombo, la trombina produce la conversión de fibrinógeno a fibrina, estabilizando los agregados de plaquetas. De esta forma se genera un agregado que continúa reclutando plaquetas a un ambiente protrombótico. Se produce a su vez el reclutamiento de otras células sanguí-

neas como son los hematíes y leucocitos atraídos por las sustancias liberadas por las plaquetas<sup>13,14</sup>.

## Clasificación

Una consecuencia de la inestabilidad de la placa es la posibilidad del desarrollo de fracturas o fisuras en la misma, de tal forma que si alcanzan el endotelio suponen la exposición del material subendotelial componente de la placa al torrente sanguíneo, lo que induce un estímulo para la adhesión y agregación plaquetarias y la subsiguiente activación de la cascada de la coagulación con formación de un trombo, que puede ocasionar la oclusión total o subtotal de la luz arterial de forma brusca, siendo éste el hecho fisiopatológico fundamental en la aparición de los llamados síndromes coronarios agudos (SCA). Es menos frecuente que el origen de un SCA no sea la complicación de una placa de ateroma, sino el descenso brusco del aporte de oxígeno (anemia intensa, hipoxemia, etc.) o aumento de las demandas (taquiarritmias).

### Síndromes coronarios agudos sin ascenso del segmento ST

Tienen lugar cuando la obstrucción de la luz arterial por el trombo desprendido es severa pero no completa, denominándose angina inestable (AI) o infarto agudo de miocardio (IAM) sin ascenso del ST o subendocárdico. Se diferencian según la gravedad de la isquemia subyacente generada, si ésta es lo bastante intensa como para causar daño isquémico miocárdico y liberar cantidades detectables de un marcador de lesión miocárdica como las troponinas cardioespecíficas I o T (TnI o TnT), creatinfosfoquinasa (CPK) y su fracción mb (CPKmb). Si el nivel de CPK en sangre duplica su valor normal se habla de IAM sin ascenso del ST. Si no alcanza ese nivel se habla de AI. En este grupo de pacientes, el objetivo terapéutico es la estabilización de la placa para evitar su progresión a la oclusión completa.

### Síndromes coronarios agudos con ascenso del segmento ST

Cuando existe una oclusión trombótica aguda coronaria completa tiene lugar el SCA con ascenso del segmento ST, que se refiere al IAM clásico. Cuando se forma el coágulo de fibrina se activa la fibrinólisis endógena (por activación de la plasmina, que disuelve la fibrina, tiene efecto anticoagulante y antiagregante) con lo que en ocasiones se consigue la recanalización de la arteria de forma espontánea, pero una vez se ha instaurado el daño provocado por la isquemia es necesaria la reperusión urgente, que será el objetivo terapéutico primordial.

### Síndromes coronarios crónicos

Los episodios sucesivos de trombosis no oclusiva en las placas de ateroma que se siguen de la activación de los factores

de reparación cicatricial con fibrosis y organización del trombo aportan estabilidad a la placa de ateroma, pero producen una reducción en el calibre de la arteria que se mantendrá de forma indefinida. La disminución progresiva y crónica de la luz del vaso produce un descenso en el flujo arterial coronario. Estudios experimentales han demostrado en presencia de un flujo pulsátil que una reducción del calibre del 70-75% de la luz del vaso ocasiona una incapacidad del mismo para aumentar el flujo ante situaciones de incremento de la demanda, y reducciones mayores del 80% comprometen el flujo en reposo, por lo que leves cambios de calibre a partir de ese nivel suponen grandes cambios en el aporte de oxígeno al miocardio. Éste es el mecanismo subyacente en los síndromes coronarios crónicos sintomáticos (angina estable) o asintomáticos (isquemia silente).

## Aspectos epidemiológicos

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, especialmente la enfermedad coronaria, sigue siendo la causa más importante de muerte prematura en todo el mundo. Es la mayor causa de muerte prematura entre las mujeres: la ECV causa el 42% de todas las muertes de las mujeres europeas menores de 75 años y del 38% de todas las muertes de varones menores de 75 años<sup>15</sup>.

La prevalencia de angina en estudios poblacionales aumenta marcadamente con la edad en ambos sexos, desde 5-7% en mujeres de 45 - 64 años hasta el 20% en mujeres de 65 - 84<sup>16</sup>, y desde el 2-5% en varones de 45 - 64 años hasta el 20-50% de varones entre 65 y 84 años. Es interesante destacar la mayor prevalencia de angina en mujeres de mediana edad, probablemente debido a una mayor incidencia de CI funcional como la angina microvascular, mientras que ocurre lo contrario a medida que aumenta la edad.

Existe una incidencia anual de angina de pecho no complicada del 1% de varones entre 45 y 65 años, con una mayor incidencia, aunque ligera en mujeres por debajo de 65 años. Hay un incremento marcado en los varones mayores de 75 años donde la incidencia anual alcanza el 4%.

La tendencia temporal sugiere un descenso en la tasa anual de mortalidad por CI<sup>17</sup>. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad no parece disminuir, lo que sugiere que aquellos que padecen CI viven durante más tiempo con la enfermedad.

## Factores de riesgo cardiovascular

Las principales medidas generales necesarias para conseguir un estado de salud cardiovascular óptimo en la población general son: no fumar, actividad física adecuada: como mínimo 30 minutos 5 días a la semana, hábitos alimentarios saludables, evitar el sobrepeso, presión arterial inferior a 140/90 mm Hg, colesterol menor de 5 mmol/l (190 mg/dl), metabolismo normal de la glucosa y evitar el estrés excesivo.

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) son cualquier hábito, característica o rasgo que aumenta las probabilidades de un individuo de desarrollar una ECV. La existen-

TABLA 1  
Factores de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo mayores
Hipertensión arterial
Tabaco
Obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )
Sedentarismo
Dislipidemia
Diabetes mellitus
Microalbuminuria o FGR estimado < 60 ml/min
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (varones < 55 años, mujeres < 65 años)

FGR: filtrado glomerular; IMC: índice de masa corporal.

cia de un factor de riesgo (FR) no implica una relación causal directa con la enfermedad.

El principal marcador de riesgo para las ECV es la edad. Otro marcador importante es el sexo masculino. Sobre estos dos factores no es posible ningún tipo de acción, son factores de riesgo no modificables. El aumento de la esperanza de vida es por tanto uno de los elementos que ha influido en el incremento de la incidencia y prevalencia de CI en la población general.

Los FR mayores (tabla 1) y modificables incluyen la hipertensión, la dislipidemia, el tabaco y la diabetes mellitus, demostrándose más del 50% de la reducción de la mortalidad CV con la modificación de los factores de riesgo. Los esfuerzos en prevención deben realizarse durante toda la vida, desde el nacimiento (o incluso antes) hasta la edad avanzada. Las estrategias preventivas para la población general y para los grupos de alto riesgo deben ser complementarias; un enfoque limitado únicamente a personas de alto riesgo será menos efectivo; por eso siguen siendo necesarios programas de educación de la población.

## Hipertensión arterial

La presión arterial (PA) elevada es un importante factor de riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal y fibrilación auricular (FA). Los individuos con una PA elevada suelen tener otros FRCV (diabetes mellitus - DM -, resistencia a la insulina, dislipidemia) y lesión de órgano diana. Debido a que los factores de riesgo pueden interactuar, el riesgo total de los pacientes hipertensos es más elevado aunque la elevación de la PA sea leve o moderada. La evidencia recabada en estudios observacionales indica que las cifras de PA se correlacionan negativamente con la función cognitiva y que la hipertensión se asocia con mayor incidencia de demencia<sup>18</sup>.

La presión del pulso, un potencial estimador de la rigidez de la pared vascular, también predice tanto el primero, como posteriores infartos de miocardio. De modo que tanto la hipertensión sistólica aislada como la presión del pulso reflejan independientemente el riesgo coronario.

El límite de la PA que se considera hipertensión es motivo de debate, pero se ha consensuado que pacientes con presión arterial sistólica (PAS) por encima de 140 mm Hg y diastólica (PAD) mayor de 90 mm Hg se consideran hiper-

TABLA 2  
Clasificación de la hipertensión arterial

Categoría	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
Hipertensión grado I	140-159	90-99
Hipertensión grado II	160-179	100-109
Hipertensión grado III	$\geq$ 180	$\geq$ 110
Hipertensión sistólica aislada	$\geq$ 140	$\geq$ 90

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

tenso (tabla 2). Existen grupos de pacientes de mayor riesgo, en los que los objetivos de PA serán valores más bajos. Es importante la inclusión de PA previas para la estimación del riesgo cardiovascular, pues no sólo es importante el grado de hipertensión sino el tiempo de evolución. El riesgo de muerte por ictus como de enfermedad coronaria aumentan progresivamente con cifras tensionales por encima de 115/75 mm Hg como demuestran numerosos estudios observacionales<sup>19</sup>, sin embargo estas observaciones no demuestran una relación causal, ya que la tensión arterial elevada podría ser un marcador de riesgo para otros FRCV como la obesidad, que se asocia con dislipidemia, intolerancia a la glucosa, o el síndrome metabólico. La mejor evidencia del papel causal de la hipertensión arterial (HTA) en las complicaciones cardiovasculares es la importante mejoría que se obtiene con tratamiento antihipertensivo.

Ante todo paciente hipertenso es un requisito mínimo una estratificación del riesgo cardiovascular mediante las tablas SCORE.

Dada la importancia de la lesión de órgano diana como fase intermedia de la progresión continua de la enfermedad vascular y como determinante del riesgo CV total, se debe prestar especial atención a la búsqueda de signos de lesión orgánica (hipertrofia ventricular izquierda y/o microalbuminuria).

El tratamiento debe comenzar por las modificaciones en el estilo de vida, que reducen significativamente las cifras de PA. En caso de resultar insuficiente, debe iniciarse tratamiento farmacológico incluso en ancianos.

La HTA afecta al 40% de la población adulta en países desarrollados, al 35% de los adultos en España, cifra que se eleva al 68% de los adultos mayores de 65 años<sup>20,21</sup>.

El control sólo se consigue en el 40% de los pacientes tratados en Atención Primaria (AP) en España, y en el 25% en la población general. El control mejora mediante la técnica de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) más que con la toma de la presión clínica habitual. Pese a ello, el control no supera la cifra del 50%<sup>22-24</sup>.

## Tabaco

El tabaquismo es una causa establecida de numerosas enfermedades y del 50% de todas las muertes evitables de fumadores, la mitad de las cuales es por ECV. El tabaquismo se asocia a un aumento del riesgo de todos los tipos de ECV: enfermedad coronaria, ictus cerebral isquémico, enfermedad

arterial periférica y aneurisma abdominal de aorta. Según la estimación del sistema SCORE, el riesgo de eventos cardiovasculares mortales a 10 años se multiplica por 2 en los fumadores. Sin embargo, mientras que el riesgo relativo de infarto de miocardio en fumadores mayores de 60 años es el doble, el riesgo relativo de los fumadores menores de 50 años es cinco veces más alto que en los no fumadores<sup>25,26</sup>.

Los beneficios del abandono del tabaquismo están ampliamente documentados. Los exfumadores presentan un riesgo intermedio que se sitúa entre el de los fumadores activos y el de quienes no han fumado nunca. Tras un infarto de miocardio, dejar de fumar es la más efectiva de todas las medidas preventivas: disminuye el riesgo rápidamente tras el abandono del tabaco, con reducciones significativas en la morbilidad en los primeros 6 meses<sup>27</sup>. La evidencia recabada de estudios aleatorizados también confirma el efecto beneficioso del abandono del tabaquismo<sup>28,29</sup>. Otra evidencia indica que, al cabo de 10-15 años, el riesgo CV se acerca al nivel de los que no han fumado nunca, sin llegar a alcanzarlo.

El tabaco favorece el proceso aterosclerótico mediante múltiples mecanismos entre los cuales se encuentran la lesión endotelial provocada por el monóxido de carbono circulante, el aumento del fibrinógeno y factor VII, el incremento de la adherencia y la agregabilidad de las plaquetas, el de la oxidación de las LDL y el descenso de la concentración de colesterol HDL.

## Lípidos

Numerosos estudios han establecido el papel crucial que desempeñan las dislipidemias, especialmente la hipercolesterolemia en el desarrollo de las ECV. En el plasma sanguíneo, lípidos como el colesterol y los triglicéridos se unen a diversas proteínas, denominadas apoproteínas para formar lipoproteínas. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) no causan aterosclerosis, al contrario, tienen propiedades antiaterogénicas. No obstante, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), particularmente las partículas pequeñas y densas, son intensamente aterogénicas. Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) no son aterogénicas, pero en grandes concentraciones pueden ser causa de pancreatitis. Los niveles aumentados de colesterol plasmático total, y en concreto de colesterol LDL son factores de riesgo cardiovascular mayores bien establecidos. La hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol HDL son FRCV independientes.

Las guías de actuación de práctica clínica recomiendan la utilización de colesterol LDL para la detección de la dislipidemia y estimación de riesgo, así como el objetivo principal del tratamiento de la hipercolesterolemia. El colesterol HDL bajo también es un FRCV importante, y debe utilizarse para la estimación de riesgo, sin embargo no se recomienda como objetivo terapéutico.

## Diabetes mellitus

La resistencia insulínica, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia se asocian con ECV. La diabetes se asocia a un aumento

de dos a cuatro veces en la probabilidad de aparición de enfermedad coronaria, incluso mayor en mujeres.

La primera causa de mortalidad en diabéticos son las ECV. Existe una mayor prevalencia de CI, con isquemia coronaria más extensa, mayor incidencia de IAM y más episodios de isquemia miocárdica silente. A su vez, la diabetes se asocia con mayores complicaciones tras el infarto, incluyendo angina postinfarto e insuficiencia cardíaca. Pueden ser factores contribuyentes la mayor incidencia de enfermedad multivaso y la menor frecuencia de desarrollo de vasos colaterales. El riesgo de los pacientes diabéticos tipo 2 es similar al de los no diabéticos que ya han presentado un evento coronario.

Por ello, los pacientes deben ser tratados de forma intensiva para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, y en menor medida, el de la enfermedad coronaria.

La diabetes mellitus favorece la aterotrombosis al generar un perfil lipídico desfavorable, con elevación de triglicéridos, descenso del colesterol HDL y aumento de partículas LDL. Aparecen partículas LDL modificadas, hiperinsulinismo, hipercoagulabilidad y aumento de marcadores inflamatorios.

## Edad y sexo

La edad es un marcador de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, y es el FRCV con mayor valor predictivo. La incidencia de ECV aumenta con la edad, con independencia del sexo y la raza. Con la edad, aumenta la exposición a los FRCV comunes.

Las ECV son la primera causa de muerte en mujeres en Europa. Sin embargo, la aparición de la enfermedad se retrasa entre 10 y 15 años con respecto a los hombres, pues la menopausia pospone el riesgo cardiovascular en las mujeres, pero no lo elimina.

## Inactividad física

La actividad física regular y el entrenamiento aeróbico se relacionan con una reducción de riesgo para eventos coronarios en individuos sanos, sujetos con FRCV, y pacientes con enfermedad coronaria. Un estilo de vida sedentario es uno de los mayores FRCV. Por ello la actividad física y el ejercicio aeróbico son herramientas no farmacológicas muy importantes para la prevención primaria y secundaria cardiovascular, recomendados por las guías de práctica clínica. La realización de ejercicio regular se asocia con un descenso de la mortalidad cardiovascular.

## Obesidad

La obesidad se está convirtiendo en una epidemia mundial tanto en niños como en adultos. El componente de la grasa abdominal, el tejido adiposo visceral, es un órgano metabólico activo capaz de sintetizar y segregar al torrente sanguíneo una importante variedad de compuestos peptídicos y no peptídicos que desempeñan un papel importante en la homeostasis car-

diovascular. Este proceso se asocia a numerosas comorbilidades como la enfermedad coronaria, las enfermedades cerebrovasculares, la diabetes tipo 2, la HTA, etc. La obesidad es un factor de riesgo independiente de mortalidad por todas las causas, existiendo una relación directa entre índice masa corporal (IMC) y mortalidad<sup>30,31</sup>.

### Valoración global del riesgo cardiovascular

La identificación y tratamiento de los factores de riesgo es esencial en la prevención de la enfermedad aterosclerótica. Cuando coexisten varios factores de riesgo como hipercolesterolemia, hipertensión arterial y el tabaco, se potencia el riesgo cardiovascular, lo que sugiere una interacción sinérgica entre estos factores. Una vez que conocemos los FRCV y

las modificaciones que debemos realizar para prevenir la ECV aisladamente con cada factor, se puede realizar una valoración de riesgo global a dicho individuo.

Para una correcta estratificación de riesgo surgen los sistemas de estratificación que derivan de grandes cohortes prospectivas, como el estudio Framingham. Estos sistemas permiten el cálculo del riesgo absoluto de tener un evento cardiovascular en los siguientes 10 años. Uno de los métodos más utilizado es el sistema SCORE que propone la Sociedad Europea de Cardiología<sup>32</sup>.

Los pacientes que se definen como de *muy alto riesgo cardiovascular* son aquellos con riesgo igual o mayor al 10% de desarrollo de ECV fatal en los siguientes diez años. Si el riesgo se sitúa entre el 5 y el 10%, el riesgo será *alto*; entre 1 y 5%, el riesgo se considera *moderado*; y menor de un 1% se podría considerar como *bajo riesgo* cardiovascular. A la hora de calcular el riesgo individual necesitamos ponderar cada

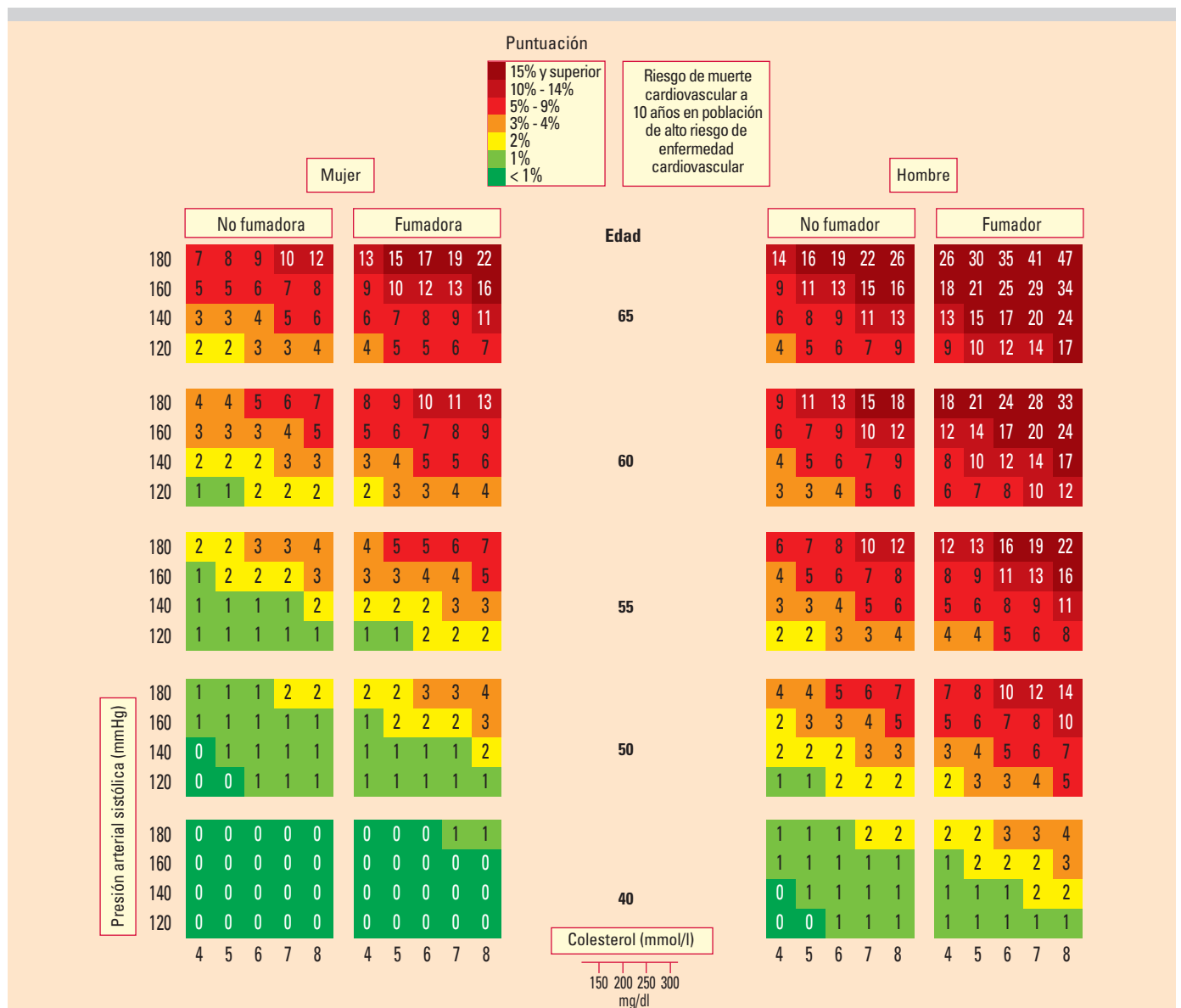


Fig. 2. Sistema SCORE de evaluación del riesgo cardiovascular. Regiones de alto riesgo.

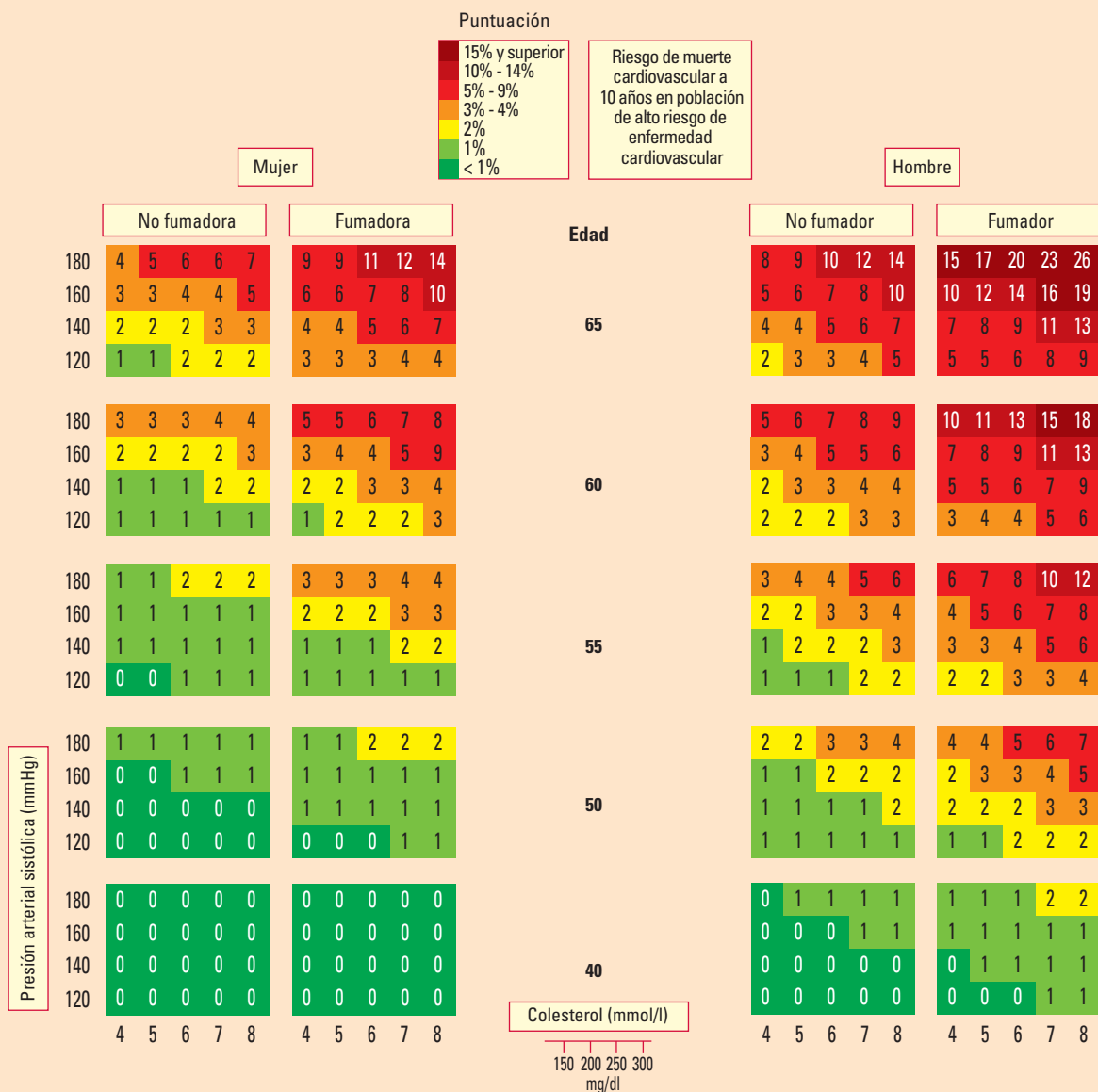


Fig. 3. Sistema SCORE de evaluación del riesgo cardiovascular. Regiones de bajo riesgo.

uno de los factores de riesgo que afectan a ese individuo para así poder estimar cuál será su riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares en los próximos 10 años.

Deben subdividirse los individuos de riesgo en dos poblaciones según habiten en zonas de alto riesgo o en zonas de bajo riesgo. Cada uno de estos grupos estaría representado por una tabla diferente. Las regiones de alto riesgo serían: Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Georgia, Kazajistán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Macedonia, Moldavia, Rusia, Ucrania y Uzbekistán. Las regiones consideradas de bajo riesgo serían: Andorra, Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Islandia, Irlanda, Israel, Italia, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Holanda, Noruega, Portugal, San Marino, Eslovenia, España, Suecia, Suiza y el Reino Unido.

Los datos publicados al respecto se representan en la figura 2 para las regiones de algo riesgo y figura 3 para las regiones de bajo riesgo.

Para realizar un cálculo individualizado tan sólo necesitaríamos los siguientes parámetros: género, edad, hábito tabáquico, tensión arterial y colesterol total.

Con ello, situaríamos al paciente dentro de la tabla y comprobaríamos el riesgo cardiovascular teniendo en cuenta que el riesgo es mayor si nos aproximamos al siguiente grupo etario, al siguiente grupo de medida de colesterol o a la siguiente categoría de clasificación de tensión arterial. Como ya hemos comentado, situando al individuo en la tabla tendríamos su riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular a los 10 años.

Además de estas tablas, hay una serie excepcional de sujetos que entrarían directamente en alguna de las diferentes subcategorías de estratificación de riesgo, ya que su cálculo no sería realista tan sólo con el uso de las tablas mencionadas. Estos individuos serían reasignados en los diferentes estratos de riesgo sin tener en cuenta las tablas.



Se consideran pacientes de *muy alto riesgo*:

1. Los sujetos con enfermedad aterosclerótica establecida y documentada, ya sea mediante técnica invasiva (angiografía coronaria) o mediante técnica no invasiva (resonancia magnética, ecocardiografía de estrés, ecografía-doppler carotídea), infarto de miocardio previo, síndrome coronario agudo, revascularización arterial de algún tipo (ya sea quirúrgica o percutánea), accidente cerebrovascular isquémico o enfermedad arterial periférica.

2. Pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) con cualquier otro factor de riesgo cardiovascular y/o con lesiones en órgano diana (como microalbuminuria 30-300 mg/24 horas).

3. Pacientes con insuficiencia renal crónica severa con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Se consideran pacientes de *alto riesgo*:

1. Un factor marcadamente elevado como en sujetos afectados de dislipemia familiar o HTA severa.

2. Diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) sin factores de riesgo cardiovascular o daño en órganos diana.

3. Insuficiencia renal crónica moderada con una tasa de filtración glomerular que esté entre 30 y 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Además de estos individuos excepcionales también debemos tener en cuenta que estas tablas para el cálculo de riesgo cardiovascular podrían infraestimar el riesgo en sujetos sedentarios u obesos, especialmente aquellos con obesidad central, aquellos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana, los socialmente excluidos y aquellos con cifras bajas de colesterol HDL o altas de triglicéridos de forma aislada.

Debemos tener en cuenta que al calcular el riesgo en pacientes jóvenes podemos obtener una cifra que nos indique que dichos pacientes tienen un riesgo moderado o bajo, pero mayor que el que por grupo etario le correspondería. Para estratificar el riesgo relativo que tienen estos pacientes comparamos con sus coetarios.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante    ●● Muy importante

✓ Metaanálisis                      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:7S-14S.  
 2. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:383-9.  
 3. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol*. 2003;196:430-43.

4. Khazaei M, Moien-Afshari F, Laher I. Vascular endothelial function in health and diseases. *Pathophysiology*. 2008; 15:49-67.  
 5. Kato H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: Basic and clinical aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:539-48.  
 6. Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:266-74.  
 7. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-71.  
 8. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;105 Suppl 1:S34-42.  
 9. Badimon L, Vilahur G, Padro T. Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1161-78.  
 10. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007;100:1673-85.  
 11. Badimon L, Badimon JJ, Vilahur G, Segalés E, Llorente V. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:225-31.  
 12. Vilahur G, Casani L, Badimon L. A thromboxane A2/prostaglandin H2 receptor antagonist (S18886) shows high antithrombotic efficacy in an experimental model of stent-induced thrombosis. *Thromb Haemost* 2007;98:662-9.  
 13. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326:242-50.  
 14. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992;326:310-8.  
 15. Crea F, Pupita G, Galassi AR, el-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation*. 1990;81(1): 164-72.  
 16. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2006.  
 17. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220.  
 18. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141-5.  
 19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.  
 20. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.  
 21. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005;22:353-62.  
 22. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Alonso FJ, Banegas JR, Barrios V, González D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:681-7.  
 23. Barrios V, Banegas JR, Ruilope LM, Rodicio JL. Evolution of blood pressure control in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:1975-77.  
 24. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, Sierra A, Cruz JJ, et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007;49:62-8.  
 25. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ*. 2004;328:217-9.  
 26. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316:1043-7.  
 27. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233-9.  
 28. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*. 2007;131:446-52.  
 29. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197-209.  
 30. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-96.  
 31. ●● Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012; 33(13):1635-701  
 32. The 2012 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practice. *European Heart Journal*. 2012;33:1635-701.