

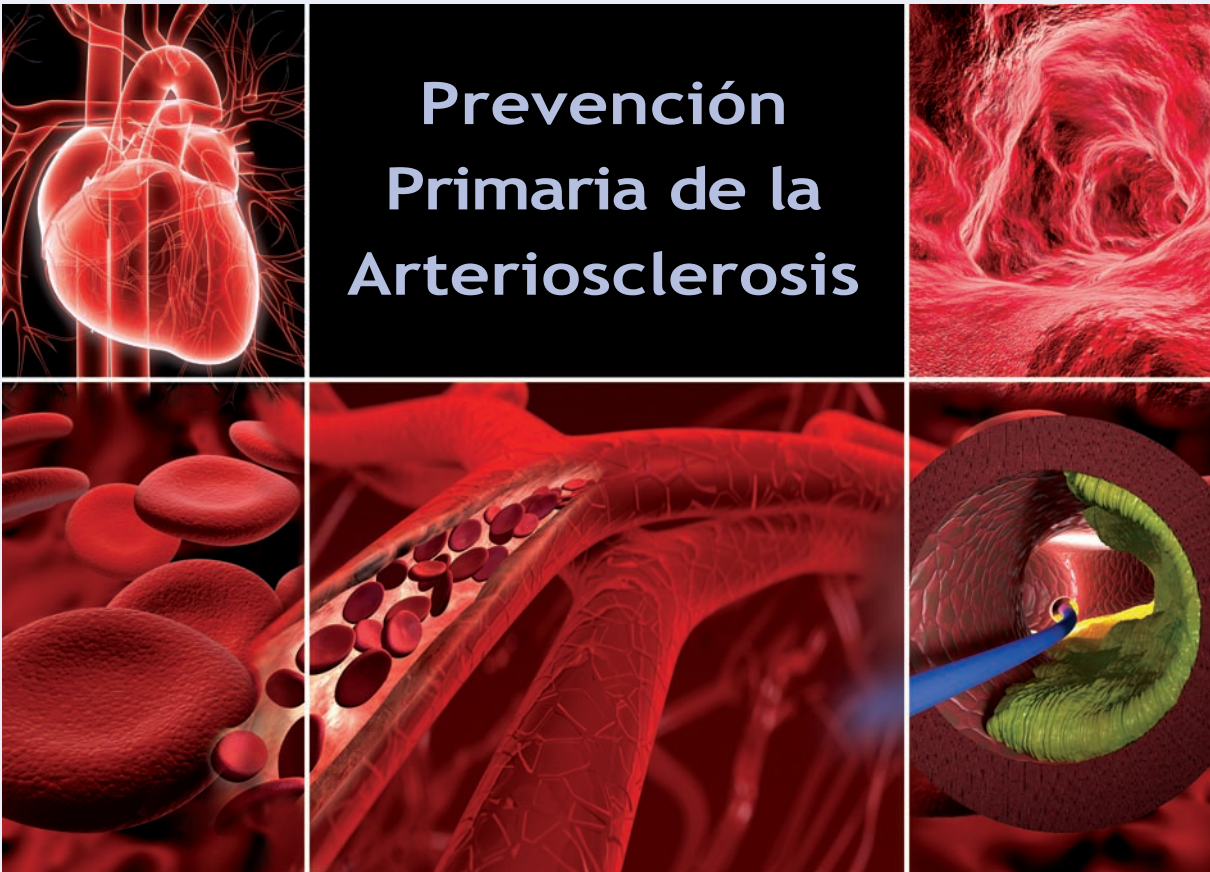


Agencia Laín Entralgo

Para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios



Madrid



Prevención Primaria de la Arteriosclerosis

Edición y coordinación: **Benjamín Herreros Ruiz-Valdepeñas** • **Fernando Bandrés Moya**

Con la colaboración de



**FUNDACIÓN
TEJERINA**

Unidad Docente
Aula de Estudios Avanzados

Autores

Dña. Francisca Almodóvar Ruiz

Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

**D. Jesús Egido, D. José Luis Martín Ventura, Dña. Carmen Gómez Guerrero,
D. Luis Blanco Colio y D. José Tuñón(*)**

Laboratorio de Patología Vascular y Servicio de Cardiología(), Fundación Jiménez Díaz,
Universidad Autónoma de Madrid.*

D. Jesús María Fernández Tabera

Médico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, Área 8 de Atención Primaria.

D. Pedro Gargantilla Madera

Servicio Medicina Interna, Hospital El Escorial de Madrid.

Dña. Cristina Garmendia Fernández

*Consulta de Hipertensión Arterial. Unidad de Medicina Interna, Hospital
Universitario Fundación Alcorcón.*

D. Ángel Gil de Miguel, Ruth Gil Prieto

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos.

Dña. Isabel González Anglada

*Consulta de Hipertensión Arterial. Unidad de Medicina Interna,
Hospital Universitario Fundación Alcorcón.*

D. Carlos Guijarro Herraiz

*Consulta de Riesgo Vascular. Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario
Fundación Alcorcón. Profesor Asociado de Patología Médica, Universidad Rey Juan Carlos.*

D. Benjamín Herreros Ruiz-Valdepeñas

*Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Departamento de Especialidades Médicas, Universidad Europea de Madrid.*

D. Rafael Llanes de Torres

Médico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, Área 8 de Atención Primaria.

D. José Manuel Métrida Rodríguez

Médico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, Área 8 de Atención Primaria.

Dña. Bárbara Steen

Unidad de Neumología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Coordinadores

D. Benjamín Herreros Ruiz-Valdepeñas

*Consulta de Riesgo Vascular. Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario
Fundación Alcorcón. Dpto. de Especialidades Médicas, Universidad Europea de Madrid.*

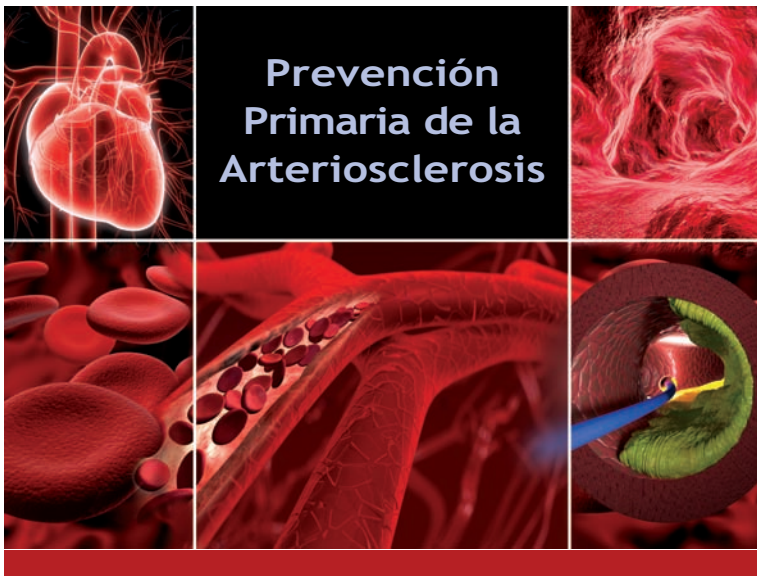
D. Fernando Bandrés Moya

*Director del Aula Estudios Avanzados de la Fundación Tejerina. Profesor Titular del
Dpto. de Toxicología y Legislación Sanitaria, Universidad Complutense de Madrid.*

Revisor externo de la obra

D. Juan Antonio Blasco Amaro

*Unidad Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo.
Consejería de Sanidad de Madrid.*



Benjamín Herreros Ruiz-Valdepeñas, Fernando Bandrés Moya

© 2009

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS

ISBN: 978-84-936577-9-6

Depósito legal: M-50534-2009

Edita

ADEMAS Comunicación Gráfica, s.l.

Diseño y Maquetación

Francisco J. Carvajal

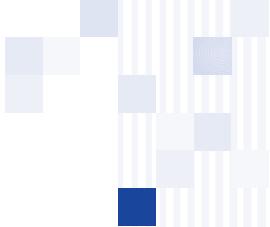
Imprime

IMPRIMEX

Prólogo de la Agencia Laín Entralgo	5
Prólogo de la Fundación Tejerina	7
Prólogo de Laboratorios Pfizer	9
 Capítulo 1. La arteriosclerosis a través de la historia.	11
<i>Benjamín Herreros Ruiz-Valdepeñas</i>	
 Capítulo 2. Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa.	29
<i>Jesús Egido, José Luis Martín Ventura, Carmen Gómez Guerrero, Luis Blanco Colio y José Tuñón</i>	
 Capítulo 3. Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares.	
<i>Ángel Gil de Miguel, Ruth Gil Prieto</i>	51
 Capítulo 4. Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias.	
<i>Benjamín Herreros Ruíz-Valdepeñas</i>	
Casos clínicos:	73
<i>José Manuel Métrida Rodríguez</i>	
<i>Benjamín Herreros Ruíz-Valdepeñas</i>	89
 Capítulo 5. Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus.	99
<i>Francisca Almodóvar Ruiz</i>	
Casos clínicos:	107
<i>Rafael Llanes de Torres</i>	

Índice

Capítulo 6. Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial.	123
<i>Isabel González Anglada</i>	
Casos clínicos:	143
<i>Cristina Garmendia Fernández</i>	
Capítulo 7. Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo.	159
<i>Bárbara Steen</i>	
Casos clínicos:	169
<i>Pedro Gargantilla Madera</i>	
Capítulo 8. Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis.	175
<i>Jesús María Fernández Tabera</i>	
Casos clínicos:	185
<i>Carlos Guijarro Herraiz</i>	



Prólogo de la Agencia Laín Entralgo

La Agencia de Formación, Investigación y Estudios Sanitarios “Pedro Laín Entralgo” tiene como misión el desarrollo de actividades encaminadas a la mejora y adecuación de las actividades relacionadas con la formación e investigación que los profesionales realizan en el ámbito sanitario de la Comunidad de Madrid. Como parte de su estructura en el Área de Investigación se encuentra la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), entre cuyas funciones destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica, la elaboración de informes de evaluación de las tecnologías sanitarias nuevas e implantadas y del uso adecuado de los procedimientos médico-terapéuticos. La información que resulta de la aplicación de la metodología específica durante el proceso de evaluación y síntesis de la evidencia científica tiene como finalidad ayudar en el proceso de toma de decisiones relacionadas con un problema de salud en los niveles macro, meso y micro del sistema sanitario. Teniendo en cuenta esta actividad la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) ha participado en el proceso de revisión del presente manual de *Prevención Primaria de la Arteriosclerosis*, tanto del planteamiento metodológico como de la elaboración y aprobación final del libro.

El resultado es una puesta al día de los principales factores de riesgo cardiovascular, su abordaje y tratamiento, lo que a buen seguro convertirá esta obra en referencia para todos aquellos que desarrollan su actividad en este ámbito de actuación sanitaria. Quiero destacar que en la elaboración han participado un grupo de técnicos y de profesionales que han revisado no solo la patogenia de la enfermedad y los factores de riesgo cardiovascular, sino también la prevención primaria de la aterosclerosis en situaciones como la diabetes, dislipemias, hipertensión y tabaquismo. Los autores han utilizado casos clínicos comentados sobre estas situaciones en la práctica asistencial que ofrecen un enfoque práctico al lector y un valor añadido al manual.

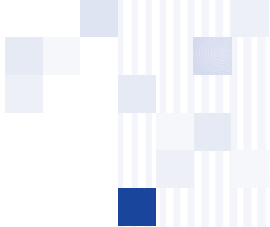


Prólogo de la Agencia Laín Entralgo

Sirvan estas líneas de reconocimiento y agradecimiento a los autores y a todos aquellos profesionales sanitarios e instituciones que de alguna manera han estado implicados en la elaboración del libro *Prevención Primaria de la Arteriosclerosis*, ya que sus aportaciones tienen una aplicación directa en la práctica clínica asistencial y con ella mejorará la calidad de los cuidados y de la asistencia en el proceso de toma de decisiones relacionadas con un problema de salud que reciben los ciudadanos.

Dña. Belén Prado Sanjurjo

Viceconsejera de Ordenación Sanitaria e Infraestructuras



Prólogo de la Fundación Tejerina

El Aula de Estudios Avanzados de la Fundación Tejerina se congratula por participar junto con la Agencia Laín Entralgo y con los Laboratorios Pfizer en la edición del libro *Prevención Primaria de la Arteriosclerosis*. El Aula, desde su vocación de promoción de la formación de los profesionales de la medicina, ha apostado por esta monografía por su alta calidad científica, por lo que no queremos dejar de agradecer a los autores el trabajo realizado.

El libro *Prevención Primaria de la Arteriosclerosis* está dirigido a los médicos que tratan a pacientes con factores de riesgo cardiovascular pero que aún no han tenido un evento clínico. Médicos de atención primaria, especialistas en endocrinología, medicina interna, cardiología, nefrología o neumología se enfrentan a diario a pacientes con riesgo cardiovascular moderado o alto sobre los que se debe realizar una prevención primaria adecuada para evitar eventos clínicos. Una vez que aparece el primer evento, es manifiesto que la arteriosclerosis ya está establecida y los pacientes pasan entonces a ser de muy alto riesgo. El pronóstico de los enfermos que han sufrido un evento coronario, cerebral o arterial periférico se modifica radicalmente, además de quedar muy mermada con frecuencia su calidad de vida. Sin duda se debe continuar trabajando con ellos, pero hubiera sido mejor, por su bienestar personal y social, que se hubiera evitado el evento.

Las evidencias científicas que muestran los ensayos clínicos de intervención llevan a que las pautas de manejo y las recomendaciones sobre el abordaje de los factores de riesgo cardiovascular se modifiquen con rapidez, por lo que no es sencillo estar actualizado en las novedades más recientes sobre los principales factores de riesgo. Con la publicación del libro *Prevención Primaria de la Arteriosclerosis* se pretende poner al día el abordaje parcial y global



Prólogo de la Fundación Tejerina

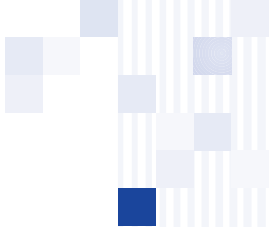
de los principales factores de riesgo cardiovascular, con la finalidad de facilitar el trabajo de los médicos que tratan la principal causa de invalidez y de mortalidad en nuestro entorno, la arteriosclerosis en sus diferentes manifestaciones clínicas.

Dr. Fernando Bandrés Moya

Director del Aula de Estudios Avanzados. Fundación Tejerina

Profesor Titular de la Facultad de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid.



Prólogo de Laboratorios Pfizer

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en las sociedades desarrolladas. En conjunto, suponen un tercio de los fallecimientos registrados en España, con unas cifras totales de cerca de 20 millones de muertes anuales en todo el mundo.

La arteriosclerosis es el principal agente de enfermedad cardiovascular. Por este motivo, la lucha frente a este síndrome, que se caracteriza por el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre, lo que obstruye el flujo regular de sangre a órganos vitales como el corazón o el cerebro, privándolos de oxígeno y otros nutrientes vitales para funcionar normalmente, es una prioridad médica de primer calibre.

Como en la mayor parte de las enfermedades, la prevención primaria es la mejor forma de prevención y de ahí el título y finalidad del libro que ahora se presenta y que se dirige a todos los agentes implicados en el tratamiento de la arteriosclerosis: médicos de AP, cardiólogos, endocrinólogos, nefrólogos, internistas, etc. Y es que, si la prevención primaria es importante, no menos lo es el abordaje global de los factores de riesgo cardiovascular.

Las enfermedades cardiovasculares y cardiometabólicas son la gran plaga del siglo XXI. Pfizer, fiel a su compromiso con la mejora de la salud de los pacientes, considera la lucha contra estas dolencias uno de sus objetivos primordiales y de ahí el desarrollo de medicamentos que ayudarán a mejorar la salud de miles de personas.



Prólogo de Laboratorios Pfizer

En Pfizer, además de dedicar nuestros esfuerzos a la investigación de nuevos tratamientos, estamos convencidos de la necesidad de impulsar iniciativas a favor de la salud. Herramientas como este libro contribuyen a la formación de nuestros facultativos, lo que repercute directamente en la mejora del tratamiento de la arteriosclerosis y, por tanto, la salud cardiovascular del conjunto de la población.

D. Juan José Francisco Polledo
Director de Relaciones Institucionales
Pfizer

Capítulo 1

LA ARTERIOSCLEROSIS A TRAVÉS DE LA HISTORIA

Benjamín Herreros Ruíz-Valdepeñas

*Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Departamento de Especialidades Médicas. Universidad Europea de Madrid.*

La arteriosclerosis, principal causa de mortalidad en los países desarrollados, fue descrita y considerada como enfermedad recientemente si tenemos en cuenta la historia de la medicina occidental. Más tiempo aún se tardó en descubrir su etiología, los factores de riesgo cardiovascular, y sobre todo en ponerse a la luz su causalidad multifactorial, algo indiscutible en la actualidad. En el presente capítulo se repasarán los principales hechos que han permitido llegar a los conocimientos actuales existentes sobre la arteriosclerosis.

1. El descubrimiento de la arteriosclerosis

La arteriosclerosis ha estado presente en el ser humano desde sus primeros días. No sólo porque se haya comprobado la presencia de ateromatosis en momias egipcias¹, sino porque la ateromatosis es consustancial a la especie humana. Sin embargo la enfermedad no fue realmente tipificada hasta el siglo XIX. Jean-Baptiste Sénac es el autor de la obra de cardiología más célebre de la Ilustración, *Traité de la structure du coeur, de son action et de ses maladies*, publicado en 1.749. En dicha obra describe el caso de un paciente en el que las arterias coronarias eran como “ramas de coral” y los ventrículos estaban cubiertos con una densa corteza. Se ha postulado que podría haberse tratado de una pericarditis tras un infarto, pero no había indicio de relación

La arteriosclerosis a través de la historia



El médico inglés Caleb Hillier Parry en 1799 relacionó por primera vez la “syncope anginosa” o “angor pectoris” con la obstrucción de las arterias coronarias.



Rudolf Virchow propuso que la arterioesclerosis era realmente una enfermedad y no una consecuencia del envejecimiento.

entre el estado de las arterias coronarias y el de los ventrículos. William Heberden en 1768 describió una especie morbosa que llamó “angor pectoris”, la angina de pecho. Poco después John Fothergill relacionó este cuadro con el endurecimiento u osificación de las arterias coronarias. En 1799 el médico inglés Caleb Hillier Parry publicó que la “syncope anginosa” o “angor pectoris” se debía a la obstrucción de las arterias coronarias², pero este descubrimiento pasó casi inadvertido.

Distintas autopsias realizadas en durante los siglos XVIII y XIX mostraron datos de afectación coronaria (osificación, oclusión,...) y del ventrículo izquierdo³. Finalmente, en el siglo XIX se trató de forma específica la arteriosclerosis, estableciéndose diferentes hipótesis. La tesis dominante fue que la arteriosclerosis no era una enfermedad, sino un proceso de senescencia, una consecuencia del envejecimiento. Rudolf Virchow fue quien propuso que la arterioesclerosis era realmente una enfermedad, y su origen estaba en una alteración metabólica de las propias arterias⁴. La insudación de lípidos, la lesión de la íntima vascular y la inflamación de la pared arterial eran los principales mecanismos para el desarrollo de la placa. El patólogo austriaco Karl von Rokitansky se aproximó en cierta medida más a su fisiopatología, especialmente a lo que hoy se considera placa inestable o vulnerable. Afirmó que la arterioesclerosis evolucionaba a partir de coágulos que se adherían a la íntima de las arterias y que se transforman gradualmente en placas ateroscleróticas típicas por infiltración de fibroblastos y depósito secundario de lípidos⁵. Estas teorías no pudieron ser comprobadas desde un modelo experimental y contaban con seguidores y detractores. En 1897 Willian Osler publicó *Lectures on angina pectoris and allied status*. Osler defendía que “en la mayoría de los casos, la angina de pecho estaba asociada con la enfermedad de las arterias coronarias y del miocardio”. En las primeras décadas del siglo XX ganó protagonismo la idea de que la angina estaba asociada en la mayoría de los casos con la enfermedad de las arterias coronarias. Otro tema de debate fue qué capa de la arteria estaba implicada en el comienzo del proceso, si el revestimiento interno o íntimo, la capa muscular intermedia o la capa externa o adventicia.

La arteriosclerosis a través de la historia

2. La discusión terminológica

Las primeras descripciones de la aterosclerosis resaltaron la dureza de la pared arterial y por ello se usaron términos como osificación o petrificación (“metaplasia ósea”). En 1.833 Jean Frédéric Lobstein introdujo el término “arteriosclerosis”, del griego “arterio” (arteria) y “sclero” (endurecimiento), es decir, endurecimiento arterial⁶. Posteriormente se dio importancia a otras alteraciones de la pared arterial, como las lesiones blandas del inicio del proceso, lo que se asimilaba a una sustancia “similar a una papilla”. Finalmente, el término “arterosclerosis” fue introducido en el siglo XX. Felix Jacob Marchand, patólogo franco-alemán, en 1.904 afirmó que la aterosclerosis (llamada así por vez primera) era la patología que se iniciaba en el revestimiento interior de las arterias,^{7,8} diferenciando así esta lesión de cualquier otra que comenzara en otras capas arteriales. Se basaba en la descripción de los polos extremos del proceso anatomopatológico, porque en griego “atero” significa papilla y “sclero” endurecimiento. El uso de ambas nomenclaturas ha oscilado periódicamente. En 1.906 Klotz⁹ retomó el término “arteriosclerosis”, en 1.971¹⁰ Haust y Moore usan nuevamente “aterosclerosis”¹¹ y en la actualidad se pueden encontrar ambos términos en la bibliografía, aunque más frecuentemente “aterosclerosis”, tal y como se muestra en *pubmed*. Al realizarse una búsqueda bibliográfica en *pubmed* (mayo 2009) sobre los artículos publicados en los últimos dos años que incluyen el término “atherosclerosis” en su título, aparecen 2.189 artículos, mientras que con el término “arteriosclerosis” aparecen tan sólo 73.



En el siglo XIX el patólogo austriaco Karl von Rokitansky afirmó que la arteriosclerosis evolucionaba a partir de coágulos que se adherían a la íntima de las arterias y que se transforman gradualmente en placas ateroscleróticas típicas por infiltración de fibroblastos y depósito secundaria de lípidos.

3. La hipercolesterolemia como causa de la arteriosclerosis

Aunque el fisiólogo y anatomista francés Poulletier de la Salle consiguió en 1.769 obtener una sustancia de carácter “aceitoso” de la vesícula biliar de cadáveres, hasta 1.824 no se descubrió

La arteriosclerosis a través de la historia



En 1.897 Willian Osler publicó “Letures on angina pectoris and allied status”, donde afirmaba que “en la mayoría de los casos, la angina de pecho estaba asociada con la enfermedad de las arterias coronarias y del miocardio”.

realmente el colesterol. El químico, también francés, Michel-Eugène Chevreul,¹² separó de la bilis humana una sustancia que identificó como “similar a una grasa” y la llamó “colesterina”. Esta sustancia era el principal componente de los cálculos biliares. Sin embargo tuvieron que transcurrir muchos años hasta que se consiguió relacionar el colesterol y la aterogénesis.¹³

Es llamativo observar cómo la política obstaculizó el desarrollo científico en la investigación de la aterogénesis. Durante los años en los que se postuló por vez primera la relación entre arteriosclerosis e hipercolesterolemia se levantó el “telón de acero”. El régimen soviético y occidente quedaron separados durante décadas en lo político y cultural, pero también en el ámbito científico. A pesar de que en ambos lados del telón se consiguió asociar el colesterol con las placas de ateroma, en la antigua URSS se hizo mucho antes. Pero esto no fue aprovechado por occidente. No sólo existía distanciamiento entre ambos bloques, había también un recelo difícil de salvar.

3.1. Las investigaciones sobre el colesterol en la antigua URSS

El patólogo alemán Adolf Windaus relacionó por primera vez en 1.910 el colesterol con la aterogénesis. Observó que las lesiones ateromatosas contenían seis veces más colesterol libre que una pared arterial normal y veinte veces más colesterol esterificado¹⁴. Un grupo de jóvenes médicos rusos, liderado por el aristócrata Nikolai Anichkov, centró su atención en el desarrollo experimental de la arteriosclerosis. En sus investigaciones fue fundamental el huevo de gallina. El grupo de Anichkov se basó en los trabajos de A. I. Ignatowsky, compañero de Anichkov en la Academia Imperial de Medicina de San Petersburgo. Ignatowsky¹⁵ estaba muy interesado en la arterioesclerosis y en sus efectos vasculares. En 1.908 intentó por vez primera inducir arterioesclerosis en un animal de experimentación, el conejo. Al ser un animal herbívoro sería un modelo muy propenso para el

La arteriosclerosis a través de la historia

desarrollo de arteriosclerosis. Alimentó conejos con una mezcla de leche y huevos, y a las pocas semanas las aortas de los conejos mostraban las mismas placas blanco-grisáceas que las aortas de los humanos fallecidos por problemas cardiovasculares. Por primera vez se reproducía experimentalmente la arteriosclerosis. La explicación dada por Ignatowsky fue que era la proteína de leche y de los huevos la que producía los ateromas. N. W. Stuckey, miembro también de la Academia Imperial de Medicina, repitió el experimento de Ignatowsky, pero en esta ocasión dio a sus conejos tres suplementos diferentes¹⁶. El primer grupo recibió un homogenizado de tejido muscular de pollo, el segundo grupo un homogenizado de clara de huevo y el tercero recibió únicamente yema de huevo. Sólo la aorta de los conejos alimentados con yema de huevo mostraba placas ateromatosas. Dejó así claro que no eran las proteínas las que causaban la arteriosclerosis, sino una sustancia contenida en la yema del huevo. Sergei Chalotov¹⁷, estudiante de Anichkov, observó que en los ateromas de los conejos alimentados con yema de huevo se producían pequeñas gotitas de grasa birrefringentes que mostraban bellas figuras de doble cruz bajo la luz polarizada. Pensaron en dos alternativas, o eran fosfolípidos, abundantes en la yema del huevo, o era colesterol. Para aclararlo alimentaron conejos con fosfolípidos o con colesterol extraídos de la yema del huevo. Sólo los conejos alimentados con colesterol presentaron ateromas.

A pesar de los acertados trabajos del grupo de Anichkov, su éxito en la comunidad científica fue escaso. Después de la revolución de 1917 Anichkov se transformó en un disciplinado comunista, llegando a ser hombre de confianza de Joseph Stalin. Esto no facilitó su influencia a la comunidad científica de mayor peso en su época, la occidental. Por otro lado, Anichkov publicó muy pocos trabajos científicos y todos fueron en ruso. La única publicación en inglés fue una colaboración para el libro de Edmund Vincent Cowdry *Arteriosclerosis: A Survey of the Problem*, publicado en 1933¹⁸. Anichkov falleció en 1964 con un amplio reconocimiento por parte de la Academia de Ciencias de la antigua URSS, pero prácticamente desconocido para el resto de la comunidad científica mundial.

La arteriosclerosis a través de la historia

3.2. La relación entre el colesterol y la ateromatosis en occidente

El patólogo de la Universidad de California Timothy Leary postuló en 1.935 que la arterioesclerosis era causada por un exceso de colesterol plasmático. Leary desconocía los hallazgos de Anichkov. Esta hipótesis no fue aceptada unánimemente por la comunidad científica y de hecho, en 1.938, Soma Weiss, distinguido clínico de Estados Unidos, y el premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1.934 George Minot, escribieron un artículo en el *New England Journal of Medicine* minimizando el rol del colesterol en la enfermedad ateromatosa. Pero los hechos eran tozudos y aparecía cada vez más literatura científica relacionando la aterogénesis con niveles de colesterol elevados^{19,20,21}. En 1.940 se comenzó a medir el colesterol plasmático en pacientes. A los que lo tenían alto para las estadísticas de la época, se les aconsejaba disminuir el colesterol de la dieta. Especialmente se incidía en la reducción del consumo de huevos de gallina.

3.3. El descubrimiento de las lipoproteínas

Michel Macheboeuf, del Instituto Pasteur, describió por primera vez en 1.929 las lipoproteínas plasmáticas mediante el fraccionamiento de suero equino con sulfato de amonio. Durante la Segunda Guerra Mundial se mejoraron las técnicas de purificación de sangre y suero para mejorar las transfusiones, lo que ayudó a clasificar las lipoproteínas en una fracción alfa (las HDL), beta (las LDL), pre-beta (VLDL) y pre-beta de fondo (Lpa)²². El primer norteamericano en reconocer la importancia de los estudios anteriores de Anichkov fue el patólogo John Gofman. En un artículo publicado en *Science* en 1.950, Gofman comunicó que al separar por ultracentrifugación el suero de conejos alimentados con colesterol, según los protocolos de Anichkov, el colesterol se separaba en dos fracciones claramente identificables²³. Una fracción prácticamente flotaba en la superficie del suero

La arteriosclerosis a través de la historia

después de la ultracentrifugación y era una mezcla de proteínas, fosfolípidos y colesterol, es decir, era una lipoproteína. La denominó “low density lipoproteína” (LDL). La otra fracción, también de carácter lipoproteico, era de mayor densidad y fue denominada “high density lipoproteína” (HDL). Gofman observó que en los conejos no alimentados con colesterol la mayor parte del colesterol era transportado en las HDL y en los conejos hipercolesterolémicos el colesterol era mayoritariamente transportado por las LDL. Posteriormente Gofman y su grupo ultracentrifugaron el suero de 104 hombres con antecedentes previos de arteriosclerosis y de infarto. En 101 encontraron elevado el colesterol contenido en las LDL. Resultados similares fueron obtenidos a partir de mujeres con antecedentes de enfermedad coronaria. La publicación del artículo abrió los ojos a la comunidad científica ante el peligro del colesterol de la dieta. Los trabajos de Gofman recibieron gran publicidad entre los medios de comunicación no especializados.

Otro hallazgo de Gofman, no aceptado por algunos cardiólogos de la época, fue que no es el colesterol total el indicador de riesgo cardiovascular, sino el colesterol-LDL. Pero la dificultad técnica para utilizar el ultracentrifugador, instrumento muy caro en aquellos años, limitó un progreso más rápido en el conocimiento de la estructura y del papel de las lipoproteínas en la aterogénesis. Durante la década de 1.960 y 1.970 se desarrollaron métodos más económicos para la separación e identificación de las lipoproteínas, como la electroforesis, lo que posibilitó la realización de estudios epidemiológicos que volvieron a poner en boga el potencial aterogénico del colesterol-LDL.



John Gofman descubrió y describió las lipoproteínas en los años 1950.

3.4. La dieta, el colesterol y la aterogénesis

De forma paralela e independiente a los trabajos de Gofman, Lawrence Kinsell, médico californiano, descubrió en 1.952 que la alimentación con vegetales, asociada a una disminución en la ingesta de productos animales, producía una disminución del

La arteriosclerosis a través de la historia

colesterol plasmático, particularmente del colesterol-LDL²⁴. Kinsell fue el primero en asociar el consumo de grasas insaturadas con la reducción del colesterol plasmático. Su estudio fue confirmado posteriormente por otro grupo de investigadores encabezados por E. H. Ahrens,²⁵ quienes además asociaron al consumo de grasas insaturadas con la reducción del colesterol plasmático. La carrera profesional de Kinsell se frenó dramáticamente. Kinsell trabajaba en un hospital de California con una importante limitación de recursos. Sus colegas criticaban la utilización “inútil” de camas de posible uso clínico para sus estudios y finalmente fue recriminado por la dirección del centro. Deprimido por esta situación, en 1.953 Kinsell se suicidó junto a su esposa ingiriendo cianuro. Tras ello Kinsell y sus estudios cayeron en el olvido.

El reconocimiento al trabajo de Anichkov, de Gofman y de Kinsell llegó finalmente en 1.958. William Dock, director del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, publicó un editorial en la revista *Circulation* que reivindicaba el trabajo original de Anichkov y reconocía los aportes de Gofman y de Kinsell²⁶. La conclusión de este visionario editorial fue que el colesterol de la dieta y la composición de la dieta desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis en las arterias grandes y pequeñas. El Seven Countries Study de Ancel Keys, realizado durante los años 1.950 y 1.960 ayudó a establecer la conexión entre el consumo de grasa en la dieta, la dislipemia y el riesgo coronario, al observar como en poblaciones con mayor porcentaje de grasa saturada en la dieta, el nivel de colesterol era más alto y era mayor la mortalidad por enfermedad coronaria²⁷.



Los estudios de Ancel Keys realizados en los años 1.950 y 1.960 ayudaron a establecer la conexión entre el consumo de grasa, la dislipemia y el riesgo coronario.

4. La dificultad de encontrar la multicausalidad en la arteriosclerosis

Tal y como se ha descrito, a mediados del siglo XX se había conseguido relacionar la arteriosclerosis con la hipercolesterolemia. Pero hubo que esperar a la segunda mitad del siglo para poder

La arteriosclerosis a través de la historia

descubrir algo que hoy día es evidente, que la arteriosclerosis es una enfermedad multifactorial. Los factores de riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia o tabaquismo, ponen a un individuo en riesgo de padecer arteriosclerosis y este riesgo mayor cuantos más factores coincidan²⁸. Pero, como se verá más adelante, hasta que el Framingham Heart Study no se puso en marcha en los años 1950, esta tesis no fue realmente considerada. No había datos en las placas de ateroma que hicieran pensar que el tabaquismo o la hipertensión jugasen un papel etiológico en la arteriosclerosis. Los estudios epidemiológicos permitieron establecer una relación causa-efecto entre los factores de riesgo y la enfermedad cardiovascular.

En el caso de la hipertensión arterial, la primera medición de la presión arterial documentada la realizó el sacerdote inglés Stephen Hales en 1.733. Utilizaba un método descriptivo e invasivo de escasa aplicación práctica, pero permitió mejorar el conocimiento sobre la presión arterial²⁹. Pierre-Carl Potain en 1.875 estimó la presión sistólica a través de la compresión del pulso, Riva-Rucci³⁰ en 1.896 inventó el manguito inflable para medir la presión arterial sistólica y finalmente Nikilai Korotkoff en 1.904 describió el método auscultatorio que permitía medir la presión arterial diastólica, gracias al estetoscopio que había inventado en 1.816 René Laennec. Durante el siglo XIX se describieron algunas lesiones anatomopatológicas producidas por la hipertensión arterial, pero no se relacionó con la arteriosclerosis. En 1.836 Richard Bright observó la hipertrofia del ventrículo izquierdo en pacientes muertos con nefritis y proteinuria y sugirió que tal hipertrofia, en ausencia de lesiones valvulares, se debía a un aumento de la resistencia al flujo en los pequeños vasos arteriales, pero lo atribuyó a una alteración en la calidad de la sangre³¹. En 1.827 describió las lesiones renales y las relacionó con anormalidades cardiovasculares. En 1.872 Henry Sutton, junto con William Gull, amplió los trabajos anatomopatológicos realizados previamente por George Johnson. Detalló la presencia de cambios arteriales (“hialina fibroidea”), aceptándose el término “fibrosis arterio-capilar”. Observó que estos cambios (y la hipertrofia ventricular) se producían en pacientes



Richard Bright en el siglo XIX describió lesiones renales y cardíacas típicas de la hipertensión arterial pero no las atribuyó a dicha patología.

La arteriosclerosis a través de la historia

no nefrópatas. La posibilidad de medir la presión arterial reiteradamente con un esfigmomanómetro permitió observar que la presión arterial elevada tenía consecuencias fatales, así como relacionarla con algunos cambios anatomopatológicos descritos previamente. Gracias a ello se pudo definir finalmente la hipertensión esencial como enfermedad con entidad propia y diferenciada de la enfermedad renal. En 1.913 Theodore Janeway publicó la causa de muerte en 212 individuos hipertensos, 33% por cardiopatía, 24% por accidente cerebrovascular y 23% por insuficiencia renal³². A pesar de ésta y de otras observaciones coincidentes, no se generó en la comunidad médica una preocupación real por el aumento de la presión arterial hasta 1.925, cuando las compañías de seguros de EE.UU. publicaron su experiencia con 560.000 hombres asegurados, señalando por primera vez de forma significativa que la hipertensión arterial disminuía la expectativa de vida³³. Esto impactó en la comunidad médica y estimuló la puesta en marcha de programas de seguimiento a largo plazo, con la finalidad de conocer la historia natural de la hipertensión arterial. Merecen destacarse tres estudios^{34,35,36} que incluyeron 1.781 individuos de ambos sexos, con un rango de seguimiento de entre 10 y 32 años. Sus conclusiones más importantes, publicadas en los años 1.950, fueron que la hipertensión en los jóvenes implicaba un peor pronóstico, que a mayor presión menor expectativa de vida y que cuando se asociaba daño orgánico, el pronóstico era más sombrío. Sin embargo, desde un punto de vista fisiopatológico todavía había mucho por descubrir. John Mackenzie y otros autores consideraban que la hipertensión arterial, causa de insuficiencia cardíaca, era una respuesta para tratar de mantener el funcionamiento cardíaco en presencia de arteriosclerosis. Es decir, era una consecuencia de la arteriosclerosis y no una de sus causas. Esta tesis tuvo gran vigencia en el siglo XX, por lo que se tuvo que avanzar aún más para poder invertir los términos^{37,38,39}.

En el caso de la diabetes mellitus, su conocimiento y descripción es mucho más antiguo, especialmente en oriente. La primera referencia a la diabetes se encuentra en el papiro de Ebers descubierto en 1.862 en Tebas, la actual Luxor. La literatura hindú de

La arteriosclerosis a través de la historia

los Vedas describe la orina pegajosa, con sabor a miel y que atraía a las hormigas de los diabéticos. Súsruta, médico indio del siglo IV, llegó a diferenciar la diabetes de pacientes jóvenes, que conducía a la muerte, de otra de personas de mayor edad. Examinaba a los paciente con los cinco sentidos, observaba el pulso y degustaba la orina para detectar la diabetes. En occidente tenemos que esperar hasta el siglo XVI para encontrar las primeras referencias sobre la diabetes, cuando Paracelso describe que la orina de los diabéticos contenía una sustancia que quedaba como residuo de color blanco al evaporarse la orina. Paracelso pensaba que este residuo era sal y atribuía a la diabetes una deposición de esta sobre los riñones, lo que causaba poliuria y sed. La primera referencia en la literatura médica occidental a una “orina dulce” en la diabetes es del siglo XVII, realizada por Thomas Willis. Thomas Sydenham especuló que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre debida a una digestión defectuosa, lo que hacía que parte del alimento fuera excretado por la orina. En el siglo XVIII el inglés Mathew Dobson observó que los diabéticos tenían azúcar en la sangre y en la orina y describió además sus síntomas. Dobson pensaba que el azúcar se formaba en la sangre por algún defecto de la digestión, limitándose los riñones a eliminar el exceso de azúcar. John Rollo acuñó el término de diabetes mellitus para diferenciar la enfermedad de otras formas de poliuria. Thomas Cawley en 1.788 postuló su origen pancreático y, aunque en 1.869 el berlinés Paul Langerhans observó unos “racimos” de células pancreáticas, no fue hasta 1.893 cuando Edouard Laguesse sugirió que estos racimos (“islotas de Langerhans”) constituían la parte exocrina del páncreas. Jean de Meyer denominó “insulina” a la sustancia que producían los islotes (del latín “insula”), así como su hipotética actividad hipoglucemiante. Respecto a la descripción de las lesiones arteriales que producía la enfermedad, también en la segunda mitad del siglo XIX se hicieron algunos avances, como el realizado por el oftalmólogo norteamericano Herry D. Noyes, quien observó que los diabéticos padecían una forma de “retinitis”^{40,41}. Pero entrado el siglo XX no existían evidencias de una relación causal con la arteriosclerosis.

La arteriosclerosis a través de la historia

En suma, en la primera mitad del siglo XX no había datos que relacionaran estos u otros factores de riesgo cardiovascular, con excepción de la hipercolesterolemia, con la arterogénesis. Los grandes estudios epidemiológicos, realizados bajo una motivación económica, abrieron el horizonte.

5. El descubrimiento de la etiología multifactorial de la arteriosclerosis: el Framingham Heart Study^{42,43}

El grupo de Anichkov había observado que no todos los animales sometidos a dietas ricas en colesterol desarrollaban aterosclerosis, a pesar de los altos niveles de colesterol plasmático que alcanzaban. De hecho, Anichkov propuso que el colesterol no era el único causante de la arteriosclerosis. Debía haber otros factores que actuaban con tanto o más efecto que el colesterol, pero no pudo identificarlos. Esta hipótesis de principios del siglo XX, tan próxima a la fisiopatología de la aterogénesis, no pudo ser confirmada hasta que el Framingham Heart Study se puso en marcha.

Framingham es una ciudad de Massachusetts próxima a Boston. Desde 1948 sus habitantes participan voluntariamente en el estudio epidemiológico más importante realizado en relación con la patología cardiovascular, especialmente en relación con sus factores de riesgo. En los años 1940 se conocía muy poco acerca de las causas generales de la arteriosclerosis. La tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular había incrementado progresivamente desde comienzos del siglo XX y se había llegado a convertir en una epidemia en Norteamérica. El objetivo del Framingham Heart Study era identificar los factores más comunes o característicos que contribuían a la patología cardiovascular, siguiendo su desarrollo en un periodo largo de tiempo en un gran grupo de participantes que no habían desarrollado aún síntomas de enfermedad cardiovascular. Para ello se diseñó un estudio epidemiológico longitudinal en una población gene-



Framingham, la ciudad norteamericana que ha cambiado el curso de la enfermedad cardiovascular gracias al famoso Framingham Heart Study.

La arteriosclerosis a través de la historia

ral con el fin de poder determinar la prevalencia, incidencia, morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares. El estudio se inició bajo la dirección de la National Heart Institute (ahora conocido como el National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI). Ha sido el proyecto de investigación más ambicioso sobre patología cardiovascular realizado en la segunda mitad del siglo XX. En la actualidad han participado en el estudio y han sido seguidas tres generaciones de pacientes.

El Framingham Heart Study describió los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, especialmente para la cardiopatía isquémica. William Bernard Kannel y otros investigadores del Framingham Heart Study publicaron en 1971 un artículo que el que se describía una fuerte correlación positiva entre los niveles de colesterol y el desarrollo de cardiopatía isquémica⁴⁴. Fue el primer estudio que valoró la naturaleza multifactorial de la cardiopatía isquémica, enfatizando la necesidad de que coincidan un mínimo de dos o tres factores asociados para que se produzca. El Framingham Heart Study le ha dado además gran relevancia a los aspectos relacionados con su prevención, ha conseguido modificar ciertos hábitos de vida poblacionales (disminuir el consumo de tabaco, realizar ejercicio físico moderado, consumo de dietas bajas en grasas,...) y ha cambiado el tratamiento y el curso de la patología cardiovascular. Todo ello ha posibilitado un ahorro sanitario al disminuir los eventos cardiovasculares. De esta forma, el dinero se ha podido destinar también a aspectos educativos, como campañas de formación y de prevención cardiovascular. El Framingham Heart Study no es el único estudio que ha ido en esta dirección, pero sí fue el primero y es uno de los más amplios, por lo que se ha convertido en patrón de referencia para multitud de estudios posteriores.

La cohorte original incluía a 5.209 varones y mujeres de edades entre 30 y 62 años de la ciudad de Framingham. Se les realizó una extensa exploración física y unas entrevistas sobre el estilo de vida. Posteriormente se analizó todo ello con el fin de encontrar un modelo común relacionado con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. En 1971 el estudio incluyó a la



William Bernard Kannel lideró el inicio y desarrollo del Framingham Heart Study.

La arteriosclerosis a través de la historia

segunda generación. Eran los hijos y esposos o esposas de los 5.124 participantes originales. La tercera generación son los nietos de la cohorte original y está siendo reclutada y examinada en la actualidad. Uno de los principales fines del estudio de la tercera generación es determinar los factores genéticos que se relacionan con la enfermedad cardiovascular. El objetivo es reclutar a 3.500 pacientes.

El Framingham Heart Study ha identificado los principales factores de riesgo cardiovascular para que se desarrolle arteriosclerosis, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes o la inactividad física. Ha aportado además información valiosa sobre determinados factores relacionados con la patología cardiovascular y sobre los que existían incertidumbres, como los triglicéridos, el colesterol-HDL, la edad, el sexo o los factores psicosociales. Aunque la cohorte Framingham sea principalmente blanca, ha mostrado la importancia de los factores de riesgo cardiovascular identificados al poder extrapolarse casi mundialmente su patrón de riesgo entre grupos raciales y étnicos diferentes. Desde su inicio el estudio ha producido aproximadamente 1.200 artículos y ha contribuido enormemente en la planificación de las estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Tabla 1. Cohorte Original Framingham (muestra aleatorizada de adultos de 30 a 62 años residentes en Framingham, Massachusetts, en 1948). De los originales 5.209, 1.095 estaban vivos en febrero de 1998.

Cohorte Original: Distribución por edad-sexo A su entrada (1948)					
Edad	29-39	40-49	50-62	Totales	
Hombres	835	779	722	2.336	
Mujeres	1042	962	869	2.873	
En febrero de 1998					
Edad	70-79	80-89	90-99	+100	Totales
Hombres	75	243	34	1	353
Mujeres	124	500	114	4	742

La arteriosclerosis a través de la historia

Tabla 2. Segunda cohorte Framingham (muestra iniciada en 1971 con los descendientes de la cohorte original). En febrero de 1998 vivían 4.524.								
Segunda Cohorte: Distribución por edad-sexo								
A su entrada (1971)								
Edad	< 10	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-70	Totales
Hombres	--	126	544	789	694	298	38	2.489
Mujeres	6	113	692	83	739	246	14	2.646
En febrero de 1998								
Edad	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-100	Totales
Hombres	32	263	766	619	375	32	1	2.088
Mujeres	29	347	923	684	422	30	1	2.436

6. Las investigaciones en ateromatosis en los últimos años

En las últimas décadas la investigación en ateromatosis ha seguido un desarrollo vertiginoso. Ha permitido definir y delimitar con mayor precisión el papel de los diferentes factores y marcadores de riesgo cardiovascular. Cómo interaccionan, si son etiológicos o no, los objetivos que deben perseguir las estrategias diagnósticas, preventivas o terapéuticas, así como el grado de control sobre los factores de riesgo que se debe buscar tanto en prevención primaria como en secundaria.

Actualmente la investigación en arteriosclerosis continúa, con la intención de maximizar el manejo de la enfermedad que causa mayor morbilidad y mortalidad en los países occidentales.

7. Bibliografía

1 CHENG, T.O.: *Ann Intern Med* 1984; 101:714-5

2 PARRY, H. C.: *An inquiry into the symptoms and causes of the syncope anginosa, commonly called angina pectoris*, Londres, R. Cruttwell, 1799.

La arteriosclerosis a través de la historia

- 3 GONZÁLEZ DE PABLO A. y MONTIEL, L.: *Legado vascular, los pilares del futuro*, You & Us, Madrid, 2004.
- 4 VIRCHOW, R.: "Phlogose und thrombose in gefass-system", *Gesammelte Abhandlungen fur Wissenschaftlichen Medizin*, Berlín, 1856.
- 5 ROKITANSKY, K.: *Ueber einiger der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Akademie der Wissenschaft*, Wien. 1852; 4: 1-18.
- 6 LOBSTEIN, J.G.: *Tratie d'anatomiepathologique*, Paris, 1833.
- 7 MARCHAND, F.: "Ueber Atherosclerosis". *Verhandlungen der ongresse fur Innere Medizin*, 21 Kongresse, 1904.
- 8 MARCHAND, F.: "Über Arterioskeroze (atherosklerose)". *Verhandlungen des Kongress für innere medizin 21 st Kongress*, Leipzig, 1904.
- 9 KLOTZ, O.: "Experimental Production of arteriosclerosis", *Br Med* 1906; 2:1767.
- 10 HAUST, M.D.; MORE, R.H.: "Development of modern theories on the pathogenesis of atherosclerosis", en *The Pathogenesis of Atherosclerosis*. Eds Wissler, R.W.; Geer, J.C.; Kaufman, N. Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1972.
- 11 LIOTTA, D y DEL RÍO, M.: *Revista argentina de cirugía cardiovascular. Vol. II - N° 3/ Setiembre - Octubre - Noviembre* 2004.
- 12 VALENZUELA, A.y MORGADO, N.: "Las grasas y aceites en la nutrición humana: Algo de su historia", *Rev Chil Nutr*, 2005; 32: 88-94.
- 13 VALENZUELA, A.y MORGADO, N.: "Breve historia de la relación entre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares", *Rev Chil Nutr Vol. 33, N°2*, Agosto 2006, pp. 130-134.
- 14 WINDAUS, A.: "Ueber, der Gehalt normaler und Atheromatoser Aorten and Cholesterol und Cholesterinester", *Zeitschrift fur Physiologische Chemie*, 1910; 67: 174-182.
- 15 IGNATOWSKY, A. I.: "Ueber die Wirking der tiershen Einwesses auf der Aorta", *Virchows Archiv fur Pathologische Anatomie*, 1909; 198: 248-252.
- 16 STUCKEY, N. W.: "On the changes of the rabbit aorta under the influence of rich animal food", *Conferencia Inaugural, Congreso de Patología*, San Petersburgo, 1910.

La arteriosclerosis a través de la historia

- 17 CHALATOV, S.: "Ueber der Verhalten der Leber gegenuber den verschiedenen Arten von Speisfett". *Virchows Archiv*. 1912; 23: 267-272.
- 18 COWDRY, E. V. (ed.): *Arteriosclerosis: A Survey of the Problem*, Macmillan, NY, 1933.
- 19 MULLER, C.: "Xantomata, hypercholesterolemia, angina pectoris", *Acta Med Scan Suppl* 1938; 89: 75-84.
- 22 BISHOP, L.F.: "Evolución de los conceptos de dislipemia, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular", en *Lipids and vascular disease. Second Edition*, American College of Cardiology Foundation, Barcelona, 2007.
- 21 THANNHAUSER, S.J. y MAGENDANTZ, H.: "The different clinical group of xanthomatous disease: a clinical physiological study of 22 cases", *Ann Intern Med* 1938; 11: 1662-1746.
- 22 BISHOP, L.F.: "Evolución de los conceptos de dislipemia, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular", en *Lipids and vascular disease. Second Edition*, American College of Cardiology Foundation, Barcelona, 2007.
- 23 GOFMAN, J. W.: "The role of lipids and lipoproteins in arteriosclerosis", *Science*, 1950, III, 167-169.
- 24 KINSELL, L. W.: "Dietary modification of serum cholesterol and phospholipids levels", *J Clin Endocrinol* 1952; 12: 909-913.
- 25 AHRENS, E. H.; BLANKENHORN, D. H.; TSALTES, T. T.: "Effect of serum lipids of substituting plant for animal fat in diet", *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 86: 872-879.
- 26 DOCK, W.: "Research in arteriosclerosis- the First Fifty years, editorial", *Ann Int Med* 1958; 49: 699-700.
- 27 KEYS, A.: "Coronary heart disease in seven countries", American Heart Association Monograph 29. *Circulation* 1970;41:1-211.
- 28 NAPOLI, C.; LERMAN, L.O.; DE NIGRIS, F.; GOSSL, M.; BALESTRIERI M.L.; LERMAN, A.: "Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related diseases", *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):2517-27.
- 29 HOEL, D. y HOWARD, R.B.: "Hypertension: Stalking the silent killer", *Postgrad. Med.* 1997; 101: 116.

La arteriosclerosis a través de la historia

- 30 LYONS, S.A. y PETRUCELLI, R.J. II: *Medicine: an illustrated history*, New York, Abradale Press, 1987.
- 31 BASSO, N.: "Historia del descubrimiento de la angiotensina. Breve reseña", *Boletín del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez"* 2001; 2: 10.
- 32 JANEWAY, T.C.: "A clinical study of hypertensive cardiovascular disease", *Arch Intern Med* 1913; 12:755
- 33 Society of Actuaries. "Blood Pressure: Report of the Joint Committee on Mortality of the Association of Life Insurance Medical Directors and the Actuarial Society of America", New York, *Society of Actuaries*, 1925.
- 34 BACHGAARD, P.; KOPP, H.; NEILSON, J.: "One thousand hypertensive patients followed from 16-22 years", *Acta Med Scand* 1956; 154 (Suppl 312):175.
- 35 MATHISEN, H.S.: "The prognosis in essential hypertension", *Acta Med Scand*, 1956; 154 (Suppl 312): 154-185.
- 36 PALMER, R.S.: "Treatment of Hypertension", *J Chronic Dis*, 1959; 10:500.
- 37 PORRAS GALLO, M.I.: *El sistema cardiovascular a través de la historia*, MRA ediciones, Barcelona, 2003.
- 38 LAÍN ENTRALGO, P.: *Historia de la Medicina*, Salvat, Barcelona, 1978.
- 39 ACIERNO, L.: *The history of cardiology*, Rodopi, Amsterdam-Atlenta, 1997.
- 40 PORRAS GALLO, M.I.: *El sistema cardiovascular a través de la historia*, MRA ediciones, Barcelona, 2003.
- 41 LAÍN ENTRALGO, P.: *Historia de la Medicina*, Salvat, Barcelona, 1978.
- 42 The Framingham Heart Study [en línea]. <<http://www.framingham.com/heart/>> [Consulta: 14 febrero 2009].
- 43 Framingham Heart Study [en línea]. <<http://www.nhlbi.nih.gov/about/ Framingham/>> [Consulta: 14 febrero 2009].
- 44 KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P.; GORDON, T., McNAMARA, P.M.: "Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease", *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.

Capítulo 2

PATOGENIA DE LA GÉNESIS Y ROTURA DE LA PLACA ATEROMATOSA

Jesús Egido, José Luis Martín Ventura, Carmen Gómez Guerrero, Luis Blanco Colio y José Tuñón^(*).

Laboratorio de Patología Vascular y Servicio de Cardiología^()*

Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

1. Aspectos generales

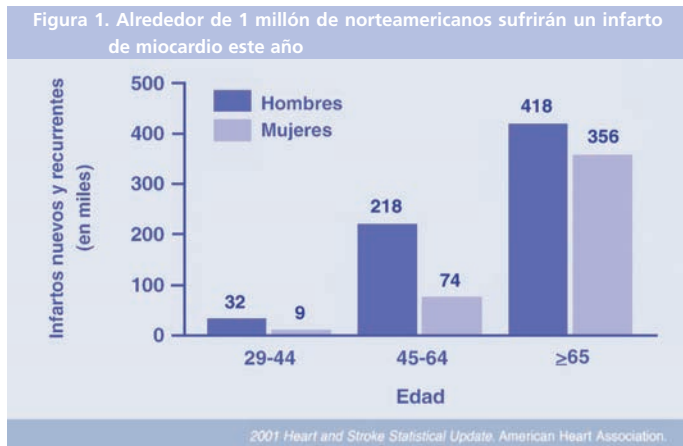
La arterioesclerosis es una enfermedad común de las arterias del corazón, cerebro y periferia. Es, con mucho, el substrato morfológico que subyace en la angina, el infarto y la enfermedad arterial periférica y es responsable de muchos casos de ictus. La enfermedad cardiovascular es por sí sola la primera causa y el ictus la tercera. Dado el incremento progresivo de la obesidad, la diabetes y la prolongación de la vida es previsible que se mantenga en ese orden en los próximos años.

Existen numerosos factores de riesgo de tipo general o sistémico que favorecen su desarrollo, pero la enfermedad afecta preferentemente a determinados territorios de la circulación y produce manifestaciones clínicas singulares que dependen del lecho vascular afectado. La arterioesclerosis coronaria suele causar infarto de miocardio y angina de pecho. La arterioesclerosis de los vasos cerebrales se asocia sobre todo a isquemia cerebral transitoria e ictus. En la circulación periférica, la arterioesclerosis puede desencadenar claudicación intermitente y gangrena, y poner en peligro la viabilidad del miembro afectado.

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

2. La arteriosclerosis; una enfermedad frecuente que afecta de manera general al árbol vascular

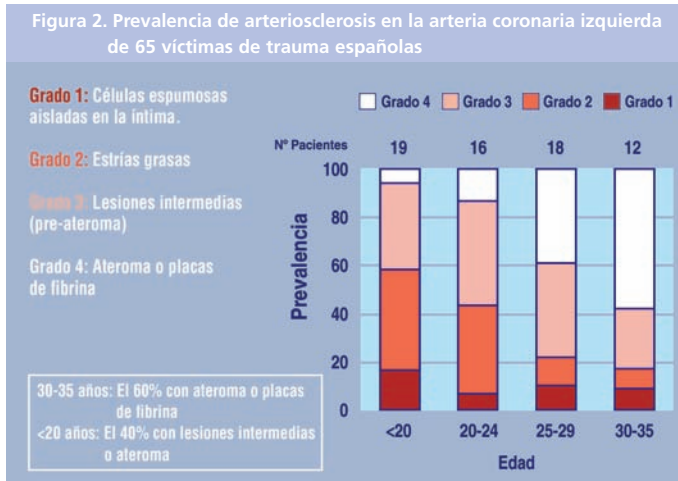
En el año 2001 aproximadamente un millón de norteamericanos presentaron un ataque cardíaco (figura 1). La mayor frecuencia ocurre en sujetos por encima de los 65 años, tanto en el hombre como en la mujer. En el rango de 45-64 años la frecuencia es tres veces superior en el hombre que en la mujer. Sin embargo, dado el incremento de mujeres fumadoras, se está viendo un acercamiento de la enfermedad cardiovascular a la frecuencia del sexo



masculino. Existe un porcentaje no desdeñable de sujetos entre 29 y 44 años que presentan un ataque cardíaco. Uno podría preguntarse si esta prevalencia y distribución de edad corresponde únicamente a países con una dieta rica en grasas saturadas. Como puede observarse en la Figura 2 la prevalencia de lesiones arterioscleróticas en las arterias coronarias en los jóvenes españoles es tremendamente elevada, incluso en sujetos aparentemente sanos, entre 20-30 años, se observó un porcentaje variable de lesiones iniciales (grado 1) a lesiones mucho más avanzadas (grado 4).

A pesar de ser una enfermedad generalizada, incluso dentro de un lecho arterial dado, la arteriosclerosis suele producir una

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

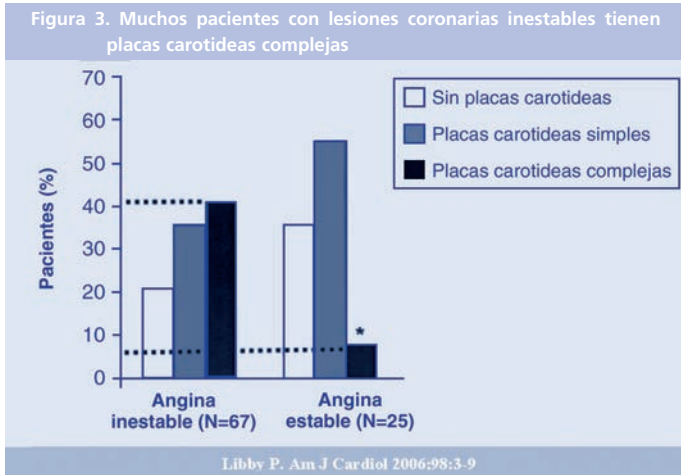


lesión focal, característica de ciertas regiones predispuestas. Así, en la circulación coronaria, la enfermedad oclusiva arterioesclerótica muestra una especial predilección por la proximal de la arteria descendente anterior izquierda. De igual manera, la arterioesclerosis afecta preferentemente a las porciones proximales de las arterias renales y, en el territorio cerebrovascular, a la bifurcación carotídea. Es conocido que la presencia de placas inestables en un territorio se asocia a placas más complejas y frecuentes en otro territorio vascular diferente. Así, la proporción de pacientes con angina inestable, teniendo simultáneamente placas carotídeas complejas, fue mucho más frecuente que los pacientes con angina estable (Figura 3).

3. Factores de riesgo, susceptibilidad y vulnerabilidad

La arteriosclerosis, como hemos mencionado, comienza a desarrollarse tempranamente en la vida y progresa con tiempo, pero la velocidad de progresión es, en gran medida, impredecible y difiere marcadamente entre individuos aparentemente comparables.

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa



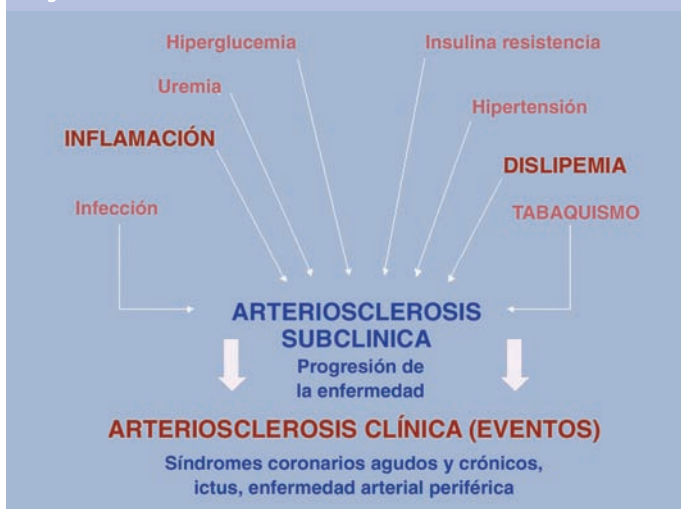
A un determinado nivel de exposición a factores de riesgo, la cantidad de arteriosclerosis establecida y la vulnerabilidad para presentar un evento agudo difiere ampliamente, en parte debido a la variabilidad genética en la susceptibilidad individual a la arteriosclerosis y la propensión a la trombosis arterial (vulnerabilidad sanguínea). Estudios comparativos prospectivos, con seguimiento clínico, han mostrado que la frecuencia de eventos puede diferir de hasta 7 veces entre pacientes con un similar riesgo establecido por las tablas de riesgo cardiovascular.

Los factores de riesgo más conocidos implicados en la génesis de la aterosclerosis se presentan en la Figura 4. Como es conocido existen diversas tablas de riesgo cardiovascular que, a pesar de su tremenda importancia en el reconocimiento de los sujetos a riesgo, tienen limitaciones. Esta razón, entre otras, ha sido la base por la cual diversos investigadores han apoyado la estrategia de la polipíldora por la que sujetos con un número variable de factores de riesgo cardiovascular, o edad superior a los 55 años, deberían ser tratados con una pastilla única que contuviera 6 fármacos (3 en una versión abreviada), lo que facilitaría la disminución de eventos cardiovasculares. Como ya hemos comentado, la edad es el factor más discriminatorio en

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

sujetos aparentemente sanos; el 96 % de las muertes por enfermedad coronaria o ictus ocurre en sujetos por encima de 55 años.

Figura 4.

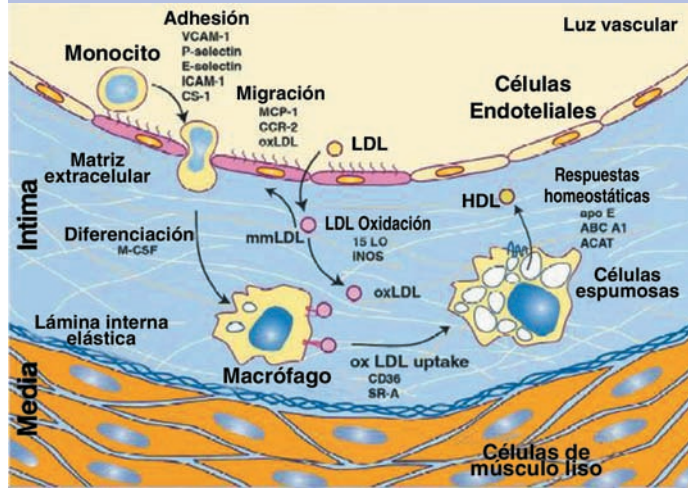


4. Génesis de la placa ateromatosa: inicio de la estría grasa, reclutamiento de leucocitos y formación de las células espumosas

La lesión inicial de la enfermedad es la "estría grasa". La formación de esta primera lesión parece deberse al acúmulo de lipoproteínas en la área íntima arterial debido a una mayor permeabilidad del endotelio (Figura 5). Además hay incremento de proteoglicanos de la matriz extracelular arterial, que a su vez facilita la retención de partículas de lipoproteínas al captarlas y obstaculizar su salida del área íntima. Las lipoproteínas secuestradas dentro del espacio extracelular de la íntima, a salvo de los antioxidantes del plasma, podrían ser muy sensibles a la modificación oxidativa. Es probable que en los pacientes diabéticos

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

Figura 5. Inicio de eventos en el desarrollo de una lesión de estría grasa



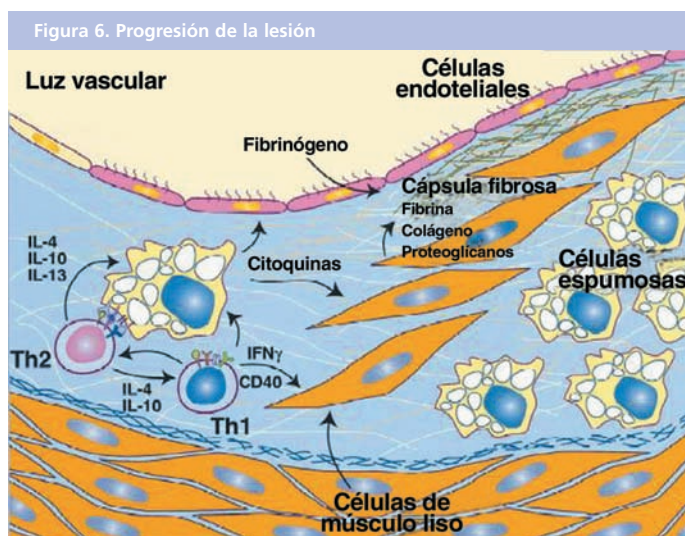
con hiperglucemia mantenida se produzca glicosilación no enzimática de las apolipoproteínas y de otras proteínas arteriales que alterarían su función y acelerarían la aparición de la aterogénesis.

El segundo paso en la formación de la estría grasa tras el acúmulo de lípidos extracelulares es el reclutamiento de los leucocitos. Los principales leucocitos hallados en un ateroma en fase de desarrollo son las células de la estirpe mononuclear: monocitos y linfocitos. En el reclutamiento de los leucocitos hacia la estría grasa naciente intervienen una serie de moléculas de adherencia o receptores para ellos que se expresan en la superficie de las células del endotelio arterial.

Una vez adheridos a la superficie de la célula endotelial arterial gracias a su interacción con receptores de adhesión, los monocitos y linfocitos penetran en la capa endotelial y establecen su residencia en la íntima. Además de los componentes de las lipoproteínas modificadas, las citocinas (un grupo de mediadores proteínicos de la inflamación) también regulan la expresión de las moléculas de adherencia que intervienen en el reclutamiento de los leucocitos.

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

Las células mononucleares, una vez dentro de la íntima, se transforman en macrófagos que finalmente se convierten en células espumosas cargadas de lípidos. Para la transformación de los fagocitos mononucleares en células espumosas es necesaria la captación de las partículas lipoproteicas a través de una endocitosis mediada por los receptores. Al ingerir lípidos del espacio extracelular, las células mononucleares poseedoras de tales receptores “fagocíticos” (scavenger) podrían eliminar las lipoproteínas que se acumulan en la lesión incipiente. El acúmulo de los lípidos y, en consecuencia, la tendencia a formar un ateroma, tiene lugar cuando los lípidos penetran en la pared arterial por medio de los fagocitos mononucleares u otras vías en mayor cantidad de los que salen. En definitiva, los macrófagos desempeñan una función primordial en el equilibrio del metabolismo lipídico de la pared arterial durante la aterogénesis. Algunas células espumosas de la lesión perecen, en parte, por apoptosis (muerte celular programada). La muerte de los fagocitos mononucleares origina un núcleo necrótico rico en lípidos dentro de la lesión, rasgo característico de las placas arterioescleróticas complicadas (Figura 6).



Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

Al igual que las células de la pared vascular, los macrófagos captadores de lipoproteínas modificadas podrían liberar citocinas y factores de crecimiento desencadenantes de los sucesivos acontecimientos celulares que complican la lesión. Determinados factores de crecimiento o citocinas, sintetizados por los fagocitos mononucleares, estimulan la proliferación de las células de músculo liso y la producción de matriz extracelular, que se acumula en las placas arterioescleróticas.

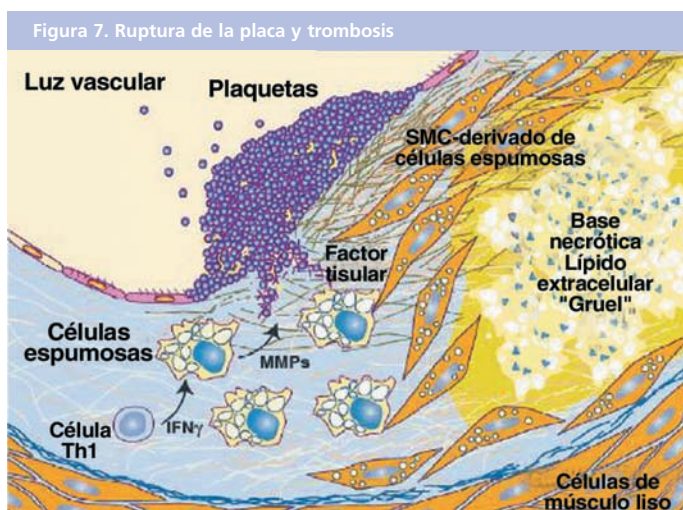
5. Mecanismos de la inestabilidad y rotura de la placa

La producción de pequeñas moléculas por los fagocitos mononucleares activados y las células de la pared vascular también podrían regular la aterogénesis en la lesión incipiente. En especial, los radicales reactivos de oxígeno pueden regular el crecimiento de las células del músculo liso, activar la expresión de los genes inflamatorios a través de un sistema de control transcripcional por el factor nuclear κB (NF- κB) y aniquilar los radicales de óxido nítrico, reduciendo el efecto de este vasodilatador endógeno. La eliminación de la grasa por los fagocitos podría representar una respuesta a la sobrecarga local de lípidos en la lesión incipiente. Otro mecanismo, el transporte inverso de colesterol por las lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein, HDL), podría proporcionar una vía independiente para eliminar los lípidos del ateroma.

En general, una erosión superficial del endotelio, una rotura manifiesta o una fisura de la placa genera un trombo. Este trombo puede ocasionar una angina de pecho inestable o, si causa una obstrucción lo bastante prolongada, un infarto agudo de miocardio. En el caso del ateroma carotídeo, los síndromes inestables causantes de los accidentes isquémicos transitorios obedecen a ulceraciones más profundas que sirven de nicho para la formación de trombos plaquetarios. La rotura de la cubierta fibrosa de la placa permite que los factores de coagulación de la

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

sangre entren en contacto con un factor tisular extraordinariamente trombógeno, una proteína procoagulante expresada por las células espumosas macrófagos en el núcleo lipídico de la placa (Figura 7). Si el trombo así formado no genera oclusión o sólo produce una obstrucción transitoria, el episodio de rotura de la placa puede no causar ningún síntoma o tan solo el denominado síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, con mínima o incluso inexistente necrosis miocárdica.



Los trombos oclusivos permanentes suelen provocar un infarto agudo de miocardio, sobre todo en ausencia de una circulación colateral bien desarrollada que irrigue el territorio dañado. Los episodios repetidos de rotura y cicatrización de la placa son uno de los mecanismos más probables por los que la estría grasa se transforma en una lesión fibrosa más compleja. El proceso de cicatrización arterial, al igual que el de las heridas cutáneas, se basa en el depósito de nueva matriz extracelular y fibrosis. Los análisis morfométricos revelan que en la zona de rotura de la placa predominan los macrófagos y los linfocitos T, y que estos lugares contienen un número bastante pequeño de células musculares lisas.

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

Los mediadores de la inflamación regulan, de hecho, los procesos que controlan la integridad de la cubierta fibrosa de la placa y, por tanto, su tendencia a la rotura. Las citocinas derivadas de los macrófagos activados, como TNF- α o la IL-1, además del IFN- γ derivado de las células T, facilitan la expresión de las enzimas proteolíticas que descomponen la matriz extracelular de la cubierta fibrosa de la placa.

La diabetes mellitus acelera la aterogénesis. Además de las complicaciones microvasculares bien conocidas, la macroangiopatía diabética provoca una mayor mortalidad en esta población. Las dislipemia asociada a la diabetes fomenta de forma considerable la aterogénesis. En concreto, la combinación de resistencia a la insulina, elevación de los triglicéridos y disminución de las HDL, acompañada por lo general de obesidad central e hipertensión, tan común entre los diabéticos de tipo 2, parece acelerar en gran medida el desarrollo de la lesión macrovascular.

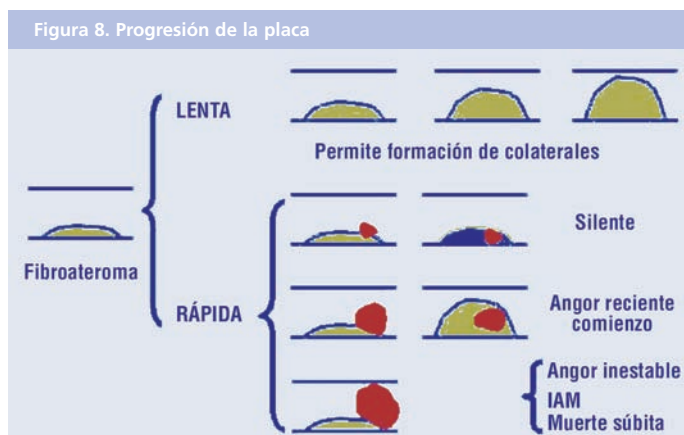
La relación entre el tabaco y la arterioesclerosis sigue sin comprenderse con exactitud. La rápida reducción del riesgo cardiaco que tiene lugar al dejar de fumar indica que el tabaco podría favorecer la trombosis o algún otro determinante de la estabilidad de la placa, así como la evolución de la propia lesión arterioesclerótica. Por ejemplo, los fumadores muestran altos niveles de fibrinógeno, una variable asociada al riesgo de arterioesclerosis y de complicaciones cardiovasculares agudas.

Durante la evolución de la placa arterioesclerótica se establece un complejo equilibrio entre la entrada y salida de lipoproteínas y leucocitos, la proliferación y muerte de las células, producción y remodelación de la matriz extracelular, mientras que la calcificación y neovascularización propician la lesión. Estos episodios celulares son iniciados por múltiples señales, a menudo contradictorias. Cada vez es más evidente la asociación entre los factores de riesgo aterógeno y el comportamiento alterado de las células intrínsecas de la pared vascular y los leucocitos infiltrantes que subyace a la patogenia tan compleja de estas lesiones.

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

6. Expresión clínica de la enfermedad cardiovascular

La aterogénesis es un proceso que generalmente se extiende a lo largo de muchos años, en general varios decenios. Sin embargo, es probable que el crecimiento de las placas ateroscleróticas sea discontinuo en lugar de lineal, con períodos de inactividad relativa interrumpidos por episodios de rápida evolución. Después de una fase “asintomática” habitualmente prolongada, la aterosclerosis puede hacerse manifiesta (Figura 8). Sus expresiones clínicas pueden ser de naturaleza *crónica*, como sucede en la angina de pecho estable asociada al esfuerzo o en la claudicación intermitente, previsible y reproducible; otras veces, en cambio, provoca episodios clínicos *agudos* mucho más graves, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita de origen cardíaco, que constituyen la primera manifestación de la enfermedad. Algunas personas jamás sufren manifestaciones clínicas de la enfermedad arterial, aunque el estudio necrópsico revele una arterioesclerosis difusa y generalizada.



Las lesiones ateroscleróticas afectan a todo el mundo occidental. La mayoría de los ateromas no producen síntomas y jamás llegan a causar manifestaciones clínicas. Muchos enfer-

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

mos con aterosclerosis difusa fallecen como consecuencia de procesos no relacionados sin haber experimentado nunca una manifestación clínicamente importante de aterosclerosis. ¿Cuál es la causa de esta variabilidad de la expresión clínica de la enfermedad aterosclerótica?

En las fases iniciales de desarrollo del ateroma, la placa suele crecer alejándose de la luz (crecimiento abluminal). Los vasos afectados por la aterogénesis tienden a aumentar de diámetro, una especie de remodelación vascular conocida como agrandamiento compensador. Hasta que la placa no cubre más del 40% de la circunferencia de la lámina elástica interna, no comienza a estrecharse la luz arterial. Por ello, durante gran parte de su evolución el ateroma no produce estenosis capaz de limitar el riego tisular. En las fases más avanzadas de la placa suelen aparecer estenosis que dificultan el flujo. Muchas de estas placas se manifiestan a través de síndromes estables como la angina de pecho inducida por el esfuerzo o la claudicación intermitente de los miembros inferiores. En la circulación coronaria y en otros territorios, la oclusión producida por un ateroma no siempre provoca infarto. El estímulo hipóxico de las crisis repetidas de isquemia induce de manera característica la formación de vasos colaterales en el miocardio que mitigan las consecuencias de la obstrucción aguda de una arteria coronaria epicárdica.

7. Papel de la inflamación en la inestabilidad de la placa

Hay muchos datos apoyando el concepto de que la arteriosclerosis es un proceso inflamatorio y de que la actividad de esta reacción inflamatoria favorece la inestabilización de la placa. En 1994 se publicaron dos estudios claves en este sentido. En uno de ellos, Van der Waal y col. realizaron autopsias a pacientes fallecidos en el curso de un IM agudo y encontraron que había un infiltrado de células inflamatorias (macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas activadas) en las regiones de la placa

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

aterosclerótica contiguas a la zona de ruptura de la cápsula y formación del trombo. En el otro trabajo, Moreno y col. analizaron las muestras obtenidas al realizar aterectomía sobre lesiones ateroscleróticas estables y las compararon con las procedentes de lesiones que habían sido responsables de un síndrome coronario agudo, observando que estas últimas tenían un mayor contenido en macrófagos. La idea actualmente aceptada, es que estas células inflamatorias degradan la cápsula de las lesiones por fagocitosis o secreción de enzimas proteolíticas, haciéndola más vulnerable y susceptible a la ruptura, con lo que se pone en contacto el núcleo lipídico, rico en factor tisular (FT), con la sangre, desencadenando la trombosis. Esta hipótesis está apoyada por múltiples trabajos que han demostrado la presencia de enzimas como los activadores del plasminógeno y las metaloproteinasas (colagenasas, gelatinasas y otras), en placas arterioscleróticas humanas. Es más, en uno de estos estudios se apreciaba que en las lesiones inestables se detectaban enzimas más frecuentemente en el interior de las células que en las estables, sugiriendo que tenían más síntesis activa.

Una idea de la potencial importancia de la inflamación en la inestabilización de la placa, la da el hecho de que varios estudios han demostrado que el incremento de marcadores inflamatorios en sangre, predice la probabilidad de futuros eventos isquémicos. Así, Liuzzo y col encontraron que aquellos pacientes con síndrome coronario agudo que tenían niveles más elevados de proteína C reactiva y amiloide A, evolucionaban más frecuentemente a IM agudo tenían más recurrencia de isquemia durante el ingreso. Posteriormente, aparecieron datos concordantes extraídos del Physician's Health Study. Este estudio se diseñó para investigar el empleo aleatorio y dobleciego de aspirina en varones sin enfermedad coronaria conocida, y se publicó en 1989, demostrando que la toma profiláctica de AAS reducía la incidencia de IM. Sin embargo, se almacenaron muestras de sangre las cuales, en los años siguientes, se han utilizado para efectuar diversos estudios con vistas a probar nuevas hipótesis científicas que han ido surgiendo. Así han demostrado que los niveles de proteína C reactiva y de ICAM-1, una molécula

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

implicada en la adhesión de los monocitos a la pared vascular, estaban más elevados en los individuos que tenían riesgo de sufrir un IM. En el caso de la proteína C reactiva, había un dato muy interesante: el efecto protector del AAS era más evidente en aquellos que tenían los niveles más elevados de este marcador. Esto plantea la posibilidad de que el AAS esté teniendo actividad anti-inflamatoria significativa en la enfermedad coronaria. Dado que las dosis empleadas en esta patología son muy bajas como para alcanzar altas concentraciones en el ámbito tisular, es posible que actúe sobre los monocitos, mientras están circulando en la sangre, es decir, antes de entrar en las lesiones.

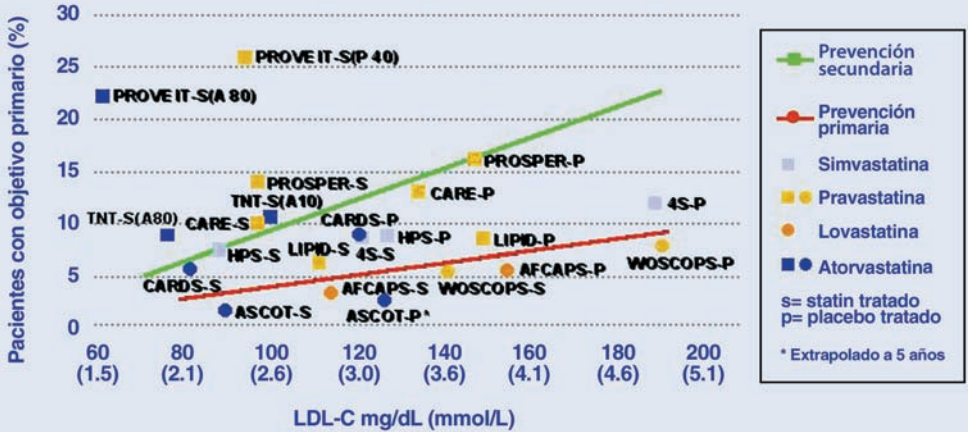
Todos estos datos confirman la importancia de la reacción inflamatoria en la inestabilidad de la placa aterosclerótica y sugieren además que, en un futuro, el estudio de marcadores inflamatorios en sangre periférica, puede ayudarnos en la valoración pronóstica y la toma de decisiones con los pacientes coronarios. Más información sobre este tema puede obtenerse en la bibliografía adjunta.

8. Estatinas y disminución de la morbimortalidad cardiovascular

Numerosos estudios clínicos controlados, incluyendo gran número de pacientes, han demostrado que las estatinas reducen el riesgo de muerte o de eventos cardiovasculares en poblaciones con o sin historia de enfermedad coronaria a través de una gran variabilidad de cifras de colesterol (Figura 9). Estudios recientes han demostrado también que altas dosis de estatinas (también denominadas como tratamiento intensivo) parecen ser más efectivas que las estatinas con dosis estándar en la reducción de eventos cardiovasculares, como se ha observado en el PROVE IT-TIMI-22 y TNT. Sin embargo, otros dos estudios clínicos (A-to-Z e IDEAL) no han mostrado un efecto significativo del tratamiento intensivo. Para determinar de forma más precisa la utilidad clínica de tratamiento intensivo se ha realizado recientemente un

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

Figura 9. La relación lineal entre LDLc y los episodios cardiovasculares queda bien establecida



Modified from Kastelein JJP. *Atherosclerosis*. 1999;143(suppl 1):S17-S21

metaanálisis de esos cuatro estudios clínicos, que representan más de cien mil pacientes estudio/año. El resultado de este estudio ha mostrado que el descenso de los niveles de LDL con altas dosis de estatinas proporciona un beneficio adicional sobre el tratamiento estándar para prevenir la aparición de eventos cardiovasculares no fatales. Estos datos apoyan por tanto un uso más amplio del tratamiento intensivo con estatinas para pacientes con enfermedad coronaria estable, así como para aquellos con un síndrome coronario agudo reciente.

9. Las estatinas reducen la inflamación de la placa aterosclerótica

Nuestro grupo quiso probar la hipótesis de que la atorvastatina reduce la reacción inflamatoria en las lesiones ateroscleróticas. Para ello se indujo aterosclerosis en la arteria femoral de conejos y

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

se distribuyó aleatoriamente a los animales para recibir atorvastatina o placebo. Al término del estudio se sacrificaron para analizar las lesiones de los dos grupos. Se observó que, además de tener menores cifras de colesterol total, LDL, triglicéridos y lesiones más pequeñas, los tratados con atorvastatina presentaban un menor infiltrado de macrófagos. Dado que los macrófagos derivan de los monocitos circulantes, se estudió entonces la expresión de MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), que es la principal molécula implicada en la entrada de estos monocitos hacia el interior de la pared vascular, y se vio que estaba disminuida. Finalmente, se quiso saber por qué estaba reducida la expresión de MCP-1 y se investigó la activación del factor de transcripción nuclear que la controla, el NF- κ B (Nuclear Factor κ B). Este factor se encuentra habitualmente en el citoplasma unido a su inhibidor I- κ B y cuando es activado por un estímulo (por ejemplo, el estrés oxidativo), se disocia de este inhibidor y se traslada hacia el núcleo. Una vez en el núcleo se une a los promotores de aquellos genes que tengan una secuencia de unión para él, y activa la transcripción de estos genes, con lo que aumentará la síntesis las proteínas codificadas por ellos. En el presente estudio, se observó que los animales tratados con atorvastatina presentaban una menor actividad de este factor en las lesiones, lo que explicaría la reducción de la expresión de MCP-1 que se encontró.

Es importante resaltar la importancia potencial del NF- κ B en el proceso de aterogénesis y trombosis de la placa, ya que existen varias razones que sugieren que puede tratarse de un punto clave de estos procesos. En primer lugar, además de controlar la expresión de MCP-1 regula la de otras moléculas implicadas en el reclutamiento de monocitos hacia la lesión y la de factores implicados en la trombogénesis, que es el evento clave de la complicación de las placas. Por otra parte, cuando es activado, sólo requiere disociación de su inhibidor y no síntesis *de novo*, por lo que su respuesta es inmediata. En concordancia con estos datos, se ha encontrado recientemente, que este factor se encuentra activado en células de sangre periférica mucho más frecuentemente en pacientes con angina inestable que en los que presentan angina estable. Estos hallazgos apoyan la importancia del NF- κ B en

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

la arteriosclerosis y, de confirmarse en futuros estudios, sugieren que podría tratarse de un excelente predictor de riesgo coronario ya que, a diferencia de la proteína C reactiva, que es fundamentalmente un marcador, el NF- κ B es un mediador clave de la reacción inflamatoria. En un modelo experimental de arterioesclerosis en el ratón deficiente de ApoE y dieta rica en grasa hemos observado que la inhibición específica de NF- κ B reduce la lesión neointimal y el acúmulo de células inflamatorias a pesar de mantener unos niveles de lípidos elevados similares a los animales no tratados. Esto plantea la posibilidad teórica de un tratamiento específico de la inflamación en pacientes con lesiones ateroscleróticas. La reciente experiencia con los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (paradójicamente se ha observado un incremento de mortalidad cardiovascular en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas y pólipos del colón tratados con rofecoxib), ha proporcionado un duro golpe a éste área de investigación. Sin embargo, nuestro grupo ha demostrado que el licofelone, un inhibidor dual compensado de la COX-1 y 2, indujo una disminución de las lesiones ateromatosas en un modelo experimental en el conejo. Es posible que fármacos más específicos puedan tener un papel en el futuro.

10. El problema del HDL

La dislipemia mixta es considerada a menudo como un factor de riesgo vascular, íntimamente relacionado a la resistencia a la insulina y a la obesidad abdominal, una entidad conocida como síndrome metabólico. Está bien demostrado que este síndrome se asocia a un incremento de eventos cardiovasculares futuros. Las características pandémicas de la obesidad está causando un tremendo aumento en la tasa del síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. Estos trastornos están típicamente asociados con una dislipemia aterogénica caracterizada por hipertrigliceridemia, reducción de las HDL, el predominio de partículas del colesterol LDL y otras. Esta dislipemia aterogénica está unida a un incremento de

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

la enfermedad ateromatosa vascular. Aunque la modificación del estilo de vida y el descenso de la presión arterial y del colesterol LDL pueden reducir el riesgo, el incremento del colesterol HDL podría reducir aún más la morbi-mortalidad cardiovascular.

A lo largo de los años muchos trabajos han demostrado que el descenso del colesterol HDL es considerado como un factor de riesgo cardiovascular. Fármacos como el ácido nicotínico y los fibratos aumentan el colesterol HDL entre un 10 y 15%, incremento que contribuye a la reducción del riesgo vascular y la atenuación de la progresión de la enfermedad. Recientemente varias compañías farmacéuticas han centrado su atención en modular el enzima CETP (cholesterol ester transfer protein). Este enzima regula las concentraciones plasmáticas del colesterol HDL al transferir los ésteres del colesterol de las partículas HDL a las lipoproteínas que contienen Apolipoproteína B, tales como las VLDL y las LDL, intercambiado por triglicéridos. Los sujetos que tienen una expresión génica baja del CETP presentan altos niveles del colesterol HDL. Varios estudios han demostrado que los fármacos que inhiben el CETP elevan los niveles del colesterol HDL hasta un 60% o más. A nivel internacional, se estaban desarrollando varios estudios para observar el efecto del torcetrapib (el más avanzado de los inhibidores del CETP en clínica) sobre la morbi-mortalidad cardiovascular así como sobre el espesor de la íntima media coronaria y carotídea. Sorprendentemente, los estudios tuvieron que detenerse por una mayor afectación cardiovascular en los sujetos recibiendo atorvastatina y torcetrapib que en los que recibieron únicamente atorvastatina. En la actualidad, se está estudiando si este es un efecto ligado al compuesto torcetrapib (que incrementó la tensión arterial en alrededor de 5 mm/Hg) o un efecto ligado a la modulación del enzima CETP. Otros investigadores están reestructurando el ácido nicotínico para hacerlo más eficaz con menos efectos adversos. En definitiva, aunque todos reconocen que aumentar el HDL puede ser beneficioso para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, esta línea de investigación ha quedado tremendamente dañada, por lo comentado más arriba.

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

11. Conclusión

La enfermedad cardiovascular, y su substrato morfológico la aterosclerosis, constituye la primera (enfermedad coronaria) y la tercera (ictus) causa de mortalidad en el mundo occidental. El incremento de la obesidad y de la diabetes ha hecho disparar las alarmas sobre la posible pandemia de enfermedad vascular para los próximos años, todo ello a pesar de una mayor concienciación de la importancia del estilo de vida y el descenso del tabaco, entre otros. Las manifestaciones clínicas de la arterioesclerosis dependen tanto de las características biológicas de la placa de ateroma como del grado de afectación de la luz. Este mayor conocimiento de la biología de la placa permite dilucidar las diversas vías por las que la arterioesclerosis se manifiesta clínicamente y explica por qué la enfermedad puede permanecer asintomática o estable durante períodos prolongados y presentar complicaciones agudas en momentos concretos. El mayor conocimiento de la aterogénesis permite profundizar en la forma en que los tratamientos actuales pueden mejorar el resultado final, al mismo tiempo que sugiere nuevos objetivos de las intervenciones futuras. Las estatinas son, sin duda, los fármacos que han propiciado una mayor disminución de la morbimortalidad. La mayoría de los estudios han demostrado que la reducción es de alrededor del 30-35%. Por tanto, queda aún espacio para nuevas terapias. Sin embargo, la experiencia reciente con los inhibidores de la CETP plantean tremendos retos para un abordaje terapéutico más completo a esta enfermedad.

12. Bibliografía

- 1 ASHEN, M.D.; BLUMENTHAL, R.S.: "Clinical practice. Low HDL cholesterol levels", *N. Engl. J. Med* 2005;353:1252-60.
- 2 BAIGENT, C.; KEECH, A.; KEARNEY, P.M.; BLACKWELL, L.; BUCK, G.; POLLICINO, C.; KIRBY, A.; SOURJINA, T.; PETO, R.; COLLINS, R.; SIMES, R.: "Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cho-

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

- lesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins", *Lancet*, 2005;366:1267-78.
- 3 BLANCO-COLIO, L.M.; TUÑÓN, J.; MARTÍN-VENTURA, J.L.; EGIDO, J.: "Inflammatory biomarkers and statins", *Timely Top Med Cardiovasc Dis*. 2005;9:E16.
 - 4 BUSTOS, C.; HERNÁNDEZ-PRESA, M.A.; ORTEGO, M.; TUÑÓN, J.; ORTEGA, L.; PEREZ, F.; DÍAZ, C.; HERNÁNDEZ, G.; EGIDO, J.: "HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis", *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:2057-64.
 - 5 CANNON, C.P.; STEINBERG, B.A.; MURPHY, S.A.; MEGA, J.L.; BRAUNWALD, E.: "Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy", *Am. Coll. Cardiol*. 2006;48:438-45.
 - 6 CROCE, K.; LIBBY, P.: "Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis", *Curr. Opin. Hematol*. 2007;14:55-61.
 - 7 DURÁN, M.C.; MARTÍN-VENTURA, J.L.; MOHAMMED, S.; BARDERAS, M.G.; BLANCO-COLIO, L.M.; MAS, S.
 - 8 MORAL, V.; ORTEGA, L.; TUÑÓN, J.; JENSEN, O.N.; VIVANCO, F.; EGIDO, J.: "Atorvastatin modulates the profile of proteins released by human atherosclerotic plaques", *Eur J Pharmacol*. 2007;562:119-29.
 - 9 FORRESTER, J.S.; LIBBY, P.: "The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy", *Am. J. Cardiol*. 2007;99:732-8.
 - 10 FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R.: "Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia", *Clin. Chim. Acta*. 2006;369:1-16.
 - 11 FUSTER, V.; BADIMON, L.; BADIMON, J.J.; CHESEBRO, J.H.: "The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2)". *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
 - 12 GÓMEZ-HERNÁNDEZ, A.; SÁNCHEZ-GALÁN, E.; MARTÍN-VENTURA, J.L.; VIDAL, C.; BLANCO-COLIO, L.M.; ORTEGO, M.; VEGA, M.; SERRANO, J.; ORTEGA, L.; HERNÁNDEZ, G.; TUÑÓN, J.; EGIDO, J.: "Atorvastatin

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

reduces the expression of prostaglandin E2 receptors in human carotid atherosclerotic plaques and monocytic cells: potential implications for plaque stabilization", *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47:60-9.

- 13,14 GRUNDY, S.M.; CLEEMAN, J.I.; DANIELS, S.R.; DONATO, K.A.; ECKEL, R.H.; FRANKLIN, B.A.; GORDON, D.J.; KRAUSS, R.M.; SAVAGE, P.J.; SMITH, S.C.; SPERTUS, J.A.; COSTA, F.: American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005;112:2735-52
- 15 HERNÁNDEZ-PRESA, M.A.; MARTÍN-VENTURA, J.L.; ORTEGO, M.; GÓMEZ-HERNÁNDEZ, A.; TUÑÓN, J.; HERNÁNDEZ-VARGAS, P.; BLANCO-COLIO, L.M.; MAS, S.; APARICIO, C.; ORTEGA, L.; VIVANCO, F.; GERIQUE, J.G.; DIAZ, C.; HERNÁNDEZ, G.; EGIDO, J.; "Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells", *Atherosclerosis*. 2002;160:49-58.
- 16 HERNÁNDEZ-PRESA, M.A.; ORTEGO, M.; TUÑÓN, J.; MARTÍN-VENTURA, J.L.; MAS, S.; BLANCO-COLIO, L.M.; APARICIO, C.; ORTEGA, L.; GÓMEZ-GERIQUE, J.; VIVANCO, F.; EGIDO, J.: "Simvastatin reduces NF-kappaB activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet", *Cardiovasc Res*. 2003;57:168-77.
- 17 KINLAY, S.; EGIDO, J.: "Inflammatory biomarkers in stable atherosclerosis", *Am J Cardiol*. 2006;98:2P-8P.
- 18 LIBBY, P.: "Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature", *Am. J. Cardiol*. 2006;98:3Q-9Q.
- 19 LÓPEZ-FRANCO, O.; HERNÁNDEZ-VARGAS, P.; ORTIZ-MUÑOZ, G.; SANJUAN, G.; SUZUKI, Y.; ORTEGA, L.; BLANCO, J.; EGIDO, J.; GOMEZ-GUERRERO, C.: "Parthenolide modulates the NF-kappaB-mediated inflammatory responses in experimental atherosclerosis", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1864-70.

Patogenia de la génesis y rotura de la placa ateromatosa

- 20 MARTÍN-VENTURA, J.L.; BLANCO-COLIO, L.M.; GÓMEZ-HERNÁNDEZ, A.; MUÑOZ-GARCIA, B.; VEGA, M.; SERRANO, J.; ORTEGA, L.; HERNÁNDEZ, G.; TUÑÓN, J.; EGIDO, J.: "Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month", *Stroke*, 2005;36:1796-800.
- 21 MORENO, P.R.; FALK, E.; PALACIOS, I.F.; NEWELL, J.B.; FUSTER, V.; FALLON, J.T.: "Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture", *Circulation* 1994;90:775-8.
- 22 NAGHAVI, M.; FALK, E.; HECHT, H.S.; JAMIESON, M.J.; KAUL, S.; BERMAN, D.; FAYAD, Z.; BUDOFF, M.J.; RUMBERGER, J.; NAQVI TZ, SHAW, L.J.; FAERGEMAN, O.; COHN, J.; BAHR, R.; KOENIG, W.; DEMIROVIC, J.; ARKING, D.; HERRERA, V.L.; BADIMON, J.; GOLDSTEIN, J.A.; RUDY, Y.; AIRAKSINEN, J.; SCHWARTZ, R.S.; RILEY, W.A.; MENDES, R.A.; DOUGLAS, P.; SHAH, P.K.: "SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report", *Am. J. Cardiol.* 2006;98:2H-15H.
- 23 TALL, A.R.; YVAN-CHARVET, L.; WANG, N.: "The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism?", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27:257-60.
- 24 VAN DER WAL, A.C.; BECKER, A.E.; VAN DER LOOS, C.M.; DAS, P.K.: "Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology", *Circulation*, 1994;89(1):36-44. Comentario en *Circulation*, 1994;89:503-5.
- 25 VIDAL, C.; GÓMEZ-HERNÁNDEZ, A.; SÁNCHEZ-GALÁN, E.; GONZÁLEZ, A.; ORTEGA, L.; GÓMEZ-GERIQUE, J.A.; TUÑÓN, J.; EGIDO, J.: "Licofelone, a balanced inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, reduces inflammation in a rabbit model of atherosclerosis", *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;320:108-16.

Capítulo 3

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

Angel Gil de Miguel, Ruth Gil Prieto

Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos

1. Las enfermedades cardiovasculares en el mundo

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte prematura en la mayoría de los países europeos y suponen una de las mayores causas de incapacidad, lo que provoca un gran coste a la asistencia sanitaria¹.

El Informe de Salud de la OMS de 1999, señala que en el mundo se produjeron 16.7 millones de muertes de causa cardiovascular en todas las edades, (8 millones de hombres y 8.7 millones de mujeres).

Un dato sorprendente es que en las regiones del mundo con alta mortalidad cerca del 50% de la carga actual de morbilidad adulta viene impuesta por enfermedades no transmisibles. El envejecimiento de la población y los cambios en la distribución de los factores de riesgo, han acelerado en muchos países en desarrollo, la epidemia de enfermedades no transmisibles².

Los trastornos cardiovasculares representan el 13% de la carga de morbilidad en adultos de 15 años o más. La cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares son las dos causas que más contribuyen a la carga de mortalidad y morbilidad en los adultos de edad avanzada (mayores de 60 años). En los países desarrollados, las cardiopatías isquémicas y las enfermedades cerebrovasculares causan conjuntamente más del 36% de las muertes, siendo las tasas de mortalidad más elevadas para los varones que para las mujeres. El incremento de la mor-

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

talidad por enfermedades cardiovasculares en los países de Europa oriental se ha visto contrarrestado por los continuos descensos registrados en muchos otros países desarrollados.

En las regiones en desarrollo, en cambio, la mortalidad y la morbilidad atribuibles a esas afecciones están aumentando rápidamente. Las enfermedades cardiovasculares no sólo han aparecido prácticamente en todos los países, exceptuando los más pobres de todos, sino que ya se han propagado de forma notable; esta carga cada vez mayor representa una amenaza real de entorpecimiento del desarrollo social y económico³.

2. Las enfermedades cardiovasculares en España

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. En el año 2000 causaron 125,723 muertes (57,056 en varones y 68,667 en mujeres), lo que supone el 35% de todas las defunciones (30% en varones y 40% en mujeres), con una tasa bruta de mortalidad de 315 por 100,000 habitantes (292 en varones y 337 en mujeres) (INE, 2003).

Actualmente, en España, la enfermedad isquémica del corazón ocasiona el mayor número de muertes cardiovasculares (31% en total, un 40% en varones y un 24% en mujeres), siendo el infarto agudo de miocardio la patología más frecuente, con un 64% (67% en los varones y 60% en las mujeres).

La tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio fue de 1,382 por 100,000 habitantes (1,581 en varones y 1,192 en mujeres) en el año 2000 en España, causando algo más de cinco millones de estancias hospitalarias. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica del corazón fue de 366 por 100,000 habitantes (521 en los varones y 217 en las mujeres).

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

3. Factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular

Las ECV se deben generalmente a la combinación de varios factores de riesgo (FR). La ausencia de factores de riesgo no elimina la posibilidad de padecer una enfermedad cardiovascular, así como su presencia tampoco implica su aparición.

En 1999, se propuso una nueva manera de clasificar los FR, en la que se distinguen los causales, los condicionales y los predisponentes⁴.

Entre los factores de riesgo causales están la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el tabaquismo y las dislipemias. Son los que tienen una asociación más fuerte con la enfermedad cardiovascular y una frecuencia muy alta en la población.

Los FR condicionales son aquellos que se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular pero para los que no hay una prueba definitiva de su papel causal, o bien porque su potencial aterogénico es pequeño, o porque su prevalencia en la población es baja. Entre estos factores se incluyen la hipertrigliceridemia, las partículas de LDL pequeñas y densas, la hiperhomocisteinemia, la lipoproteína A elevada, factores protrombóticos (fibrinógeno) y marcadores inflamatorios (proteína C reactiva).

Los FR predisponentes son factores que no tienen relación causal directa con la enfermedad, sino que ejercen su acción a través de FR intermedios, causales o condicionales. Entre ellos se incluyen la obesidad, obesidad abdominal, inactividad física, antecedentes familiares en primer grado de enfermedad coronaria prematura, determinadas características étnicas y factores psicosociales.

Los sujetos con asociación de varios factores de riesgo tienen una situación de riesgo global mayor, aunque se expresen con poca intensidad, que los sujetos que tienen un único factor de riesgo.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

3.1. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es un factor de riesgo que se asocia independientemente con la enfermedad cardiovascular^{5,6}.

La prevalencia de hipertensión arterial en España (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg y/o tratamiento farmacológico antihipertensivo) es de aproximadamente un 45% en población de 35-64 años (varones 45%, mujeres 43%)⁷. En el grupo de 15-24 años de edad, la prevalencia de HTA es del 4.1%.

En el estudio DRECE II (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España) se encuentra que un 34% de los sujetos sin riesgo cardiovascular y un 56% de los sujetos con riesgo cardiovascular tienen hipertensión arterial (HTA $\geq 140/90$ mmHg y/o tratamiento farmacológico antihipertensivo)⁸.

Utilizando el percentil 95 como definición de hipertensión arterial en un estudio realizado en más de 500 escolares, entre 6 y 13 años, de la Comunidad de Madrid, se observó una prevalencia de HTA sistólica del 5.8% y diastólica del 1.4% (Prevalencia de HTAS de 11.6% y 6.4% en niños y niñas de 13 años, respectivamente)⁹.

Se estima que controlando adecuadamente la hipertensión arterial se podría prevenir, en un tiempo razonable, el 20% de la mortalidad coronaria y el 24% de la cerebrovascular en España.

3.2. Hipercolesterolemia: colesterol total y cLDL

El colesterol es el principal factor de riesgo cardiovascular, especialmente para la cardiopatía isquémica¹⁰. Fue en la década de 1930 cuando se asociaron por primera vez los niveles elevados de colesterol plasmático y la aterosclerosis^{11,12} y en los años 50 cuando se relacionó con la cardiopatía isquémica¹³, pero no fue hasta 1971 cuando Kannel et al., en el estudio Framingham, confirmaron epidemiológicamente estas observaciones¹⁴.

El estudio multinacional Siete Países, estudio prospectivo realizado sobre más de once mil varones entre 40 y 59 años,

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

demostró cómo, en las regiones en las que la dieta era más pobre en grasas, los niveles de colesterol total plasmático eran menores. Estas regiones se correspondían con los países donde la mortalidad por cardiopatía isquémica era mucho menor^{15,16}. También se observó la relación entre el colesterol total y la mortalidad por cardiopatía isquémica en estudios como el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)¹⁷ o el estudio Framingham, en el que un 80% de los casos de infarto agudo de miocardio se produjeron en individuos con niveles de colesterol total superiores a 200 mg/dl¹⁸.

Se ha estimado que una disminución del colesterol total de un 1% se traduce en un descenso de un 2% de los episodios coronarios^{19,20}.

Aproximadamente un 52% de los adultos estadounidenses superan los niveles recomendados de colesterol total (Colesterol total $\geq$ 200 mg/dl), siendo la prevalencia de hipercolesterolemia, definida como Colesterol total $\geq$ 240 mg/dl, del 20 %. En el caso de los adolescentes, el 10% tienen niveles plasmáticos de colesterol total entre 200 y 240 mg/dl²¹.

El 18% de la población española de 35 a 64 años (18.6% en varones y 17.6% en mujeres) tiene una colesterolemia igual o superior a 250 mg/dl, y un 57.8% (56.7% en los varones y 58.6% en las mujeres) presenta valores de colesterol total iguales o superiores a 200 mg/dl²². Estos porcentajes se han confirmado en un estudio de cohortes con más de 1800 sujetos a nivel nacional, en el que la prevalencia de hipercolesterolemia definida como niveles iguales o superiores a 200 mg/dl fue de 54.6% y en estudios más recientes realizados en diversas Comunidades Autónomas.^{8,23}

En otro estudio realizado en más de 3500 niños y adolescentes entre 4 y 18 años de la Comunidad de Madrid, se encontró que el 41.5 % sobrepasaban los 180 mg/dl y el 19.23 % superaban los 200 mg/dl de colesterol total²⁴.

Todo lo expuesto para el colesterol total, es válido para el colesterol LDL (10), cuya presencia es imprescindible en la formación, crecimiento y complicación de la placa de ateroma.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

3.3. cHDL:

Las lipoproteínas de alta intensidad (HDL) ejercen un importante papel antiaterogénico, ya que intervienen en el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos, incluida la placa de ateroma, hasta el hígado, disminuyen la adhesión celular al endotelio y protegen a las LDL de la oxidación, entre otros efectos²⁵.

Varios estudios han puesto de manifiesto la asociación entre concentraciones bajas de colesterol asociados a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la enfermedad cardiovascular, tanto en pacientes con enfermedad coronaria preexistente, como en sujetos sanos^{18,26-28}. El aumento de las concentraciones de cHDL tiene un efecto protector frente al desarrollo de complicaciones cardiovasculares^{29,30}.

En el caso de varones de edad avanzada y de las mujeres de cualquier edad, la relación de la enfermedad cardiovascular con los niveles séricos de cHDL es incluso más importante que con los niveles de cLDL³¹. La reducción de los valores de cHDL, aumentan el riesgo coronario independientemente de los demás factores de riesgo cardiovascular³².

Las recomendaciones del Ministerio de Sanidad Español³³ son mantener niveles por encima de los 35 mg/dl, mientras que las del Programa Estadounidense de Educación para el Colesterol son de 40 mg/dl²¹. En ninguno de los dos casos se hace distinción por género, pero en el caso de las mujeres las recomendaciones deberían estar por encima de las de los hombres²⁵. Según el estudio SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) el riesgo de enfermedad cardiovascular se ve aumentado con valores inferiores a 40 y 46 mg/dl en varones y mujeres, respectivamente³⁴. Valores séricos de cHDL por encima de 60 mg/dl se consideran protectores³⁵.

La prevalencia de valores deficitarios de cHDL (< 35 mg/dl) en población adulta sana en nuestro país es de 2.6%⁸.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

3.4 Hipertrigliceridemia:

Durante muchos años se pensó que la asociación de los niveles altos de triglicéridos con la enfermedad cardiovascular, se debía al descenso de las lipoproteínas HDL producido por parte de los triglicéridos, sin embargo, en los últimos años se han llevado a cabo distintos estudios en los que se ha podido observar que se trata de un factor de riesgo independiente³⁶⁻³⁹. En un metaanálisis realizado en 1996 y que engloba 17 estudios prospectivos⁴⁰, se atribuye a la hipertrigliceridemia un incremento del 30% del riesgo cardiovascular en varones y hasta del 75% en mujeres.

La prevalencia de hipertrigliceridemia, tomando niveles por encima de los 150 mg/dl, en adultos sanos en España, es del 16.4%⁸.

3.5 Obesidad

Los estudios epidemiológicos han demostrado la relación entre el índice de masa corporal y la mortalidad cardiovascular, en los países industrializados⁴¹. La obesidad influye negativamente en la tensión arterial, el colesterol y otros factores de riesgo cardiovasculares^{10,35}. Según el estudio Bogalusa⁴², a los 13-14 años el OR de padecer hipercolesterolemia siendo obeso es de 3.4, el riesgo de hipertrigliceridemia se multiplica por 8.7, el de tener el colesterol LDL por encima de 130 mg/dl, por 6.6 y hay casi 5 veces más riesgo de que los niveles de colesterol HDL sean deficitarios.

3.6 Diabetes

Estudios prospectivos han demostrado la asociación de las enfermedades cardiovasculares con el aumento de los niveles de glucemia, ya sea de tipo 1 o de tipo 2. El riesgo de una persona diabética tipo 2 de padecer una enfermedad cardiovascu-

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

lar es entre dos y cuatro veces mayor que el de una no diabética de la misma edad y sexo, siendo mayor en mujeres que en hombres⁴³. La cuarta parte de las personas que sufren un infarto de miocardio, son diabéticos⁴⁴. La prevalencia de diabetes en edad pediátrica en España, está en torno a los 80 casos por 100,000 habitantes, con una incidencia anual de 14-18 casos por 100,000 habitantes^{45,46}.

3.7. Tabaquismo

El tabaquismo es responsable de un gran número de muertes producidas por enfermedad coronaria. El riesgo de enfermedad cardiovascular tiene relación directa con el número de cigarrillos y es más elevado cuando el hábito tabáquico comienza a edades tempranas^{10,35}.

3.8. Actividad física y sedentarismo

La actividad física aeróbica tiene efectos beneficiosos sobre el peso corporal, la tensión arterial, los lípidos plasmáticos y la sensibilidad a la insulina, por lo que puede prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

El sedentarismo representa un factor de riesgo cardiovascular, especialmente para la cardiopatía isquémica^{47,48}.

3.9. Apolipoproteínas A1 y B

La apoproteína A1 es la lipoproteína más abundante en plasma e interviene en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad. Favorece la captación de colesterol en el transporte inverso desde la pared vascular a los receptores hepáticos, actúa

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

como cofactor de la LCAT (Lecitina-colesterol-acil transferasa), enzima que esterifica el colesterol plasmático y como ligando para el receptor de las HDL. Se le atribuye un efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular.

La apoproteína B es el principal componente proteico de las LDL. Interviene en el metabolismo lipídico estabilizando las lipoproteínas de muy baja (VLDL), baja (LDL) e intermedia densidad (IDL) y de los quilomicrones y sus niveles se asocian positivamente a la enfermedad cardiovascular.

El estudio PREVENCAT⁴⁹, publicado recientemente en nuestro país y diseñado con el fin de estimar el control de los principales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular en población adulta atendida en atención primaria, concluye que este control es pobre e insuficiente.

3.10. Factores de riesgo en la niñez y adolescencia

La aterosclerosis se inicia en edades tempranas de la vida^{50,51} y se sabe que factores ambientales en la infancia se relacionan con la aparición de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta⁵². Se ha descrito que existe una relación de bajos peso y talla en el nacimiento, y del menor desarrollo infantil, con la presencia de factores de riesgo clásicos de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta, como las concentraciones plasmáticas de colesterol, la distribución de la grasa corporal, la intolerancia a la glucosa y la diabetes⁵³⁻⁵⁶. Además, se ha observado que los niños de 5 a 7 años de las 10 provincias inglesas con mayor mortalidad por cardiopatía isquémica (CI) tienen mayor peso y presión arterial que los niños de las 10 provincias con menor mortalidad coronaria⁵⁷.

A pesar de que no es posible descartar el efecto de las condiciones ambientales adversas a lo largo de toda la vida sobre la mortalidad por CI, el conjunto de las evidencias descritas, apunta a la contribución que tienen distintos factores ambientales en etapas tempranas de la vida en la posterior aparición de la enfermedad cardiovascular⁵⁸.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

4. La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular

La presencia de homocisteína en suero humano no fue demostrada hasta 1978, debido principalmente a la dificultad técnica en la detección de concentraciones tan bajas⁵⁹.

La homocisteína es un aminoácido sulfurado derivado de la metionina, presente en las proteínas de origen animal ingeridas con la dieta (Figura 1). Se produce por la desmetilación intracelular de la metionina y se exporta al plasma, donde circula, principalmente en su forma oxidada. La homocisteína en sangre se encuentra en un 70-80 % unida a proteínas plasmáticas, en un 1% libre y en un 20-30 % formando homo/heterodímeros (homocistina/cisteína-homocisteína) (Figura 2). La homocisteína total (tHcy) representa la suma de todas las formas de homocisteína encontradas en plasma o suero (libre y unida a las proteínas)⁶⁰⁻⁶².

Figura 1a. Homocisteína

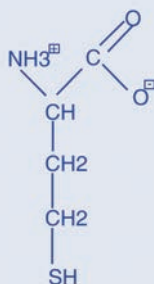


Figura 1b. Metionina

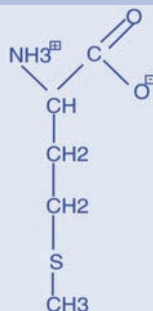


Figura 2a. Disulfuro puro de homocisteína: Homocistina

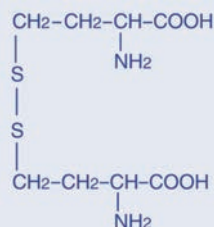
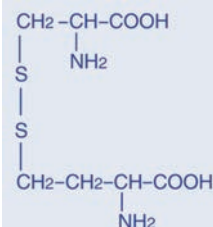


Figura 2b. Disulfuro mixto de homocisteína y cisteína



Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

4.1. Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína se metaboliza a metionina vía remetilación o a cisteína a través de la transulfuración a nivel hepático. Durante la transulfuración, dependiente de la vitamina B₆, la homocisteína se cataboliza irreversiblemente a cisteína gracias a la acción de la enzima cistationina-sintetasa y en presencia de serina. La mayor parte de la homocisteína es remetilada regenerando metionina, principalmente por la acción de la metionina sintetasa, enzima que depende de la acción como cofactor de la metilcobalamina (vitamina B₁₂) y del folato, en forma de S-metil-tetrahidrofolato, como donante de grupos metilo. Otra forma de volver a obtener metionina a partir de homocisteína es la transferencia de un grupo metilo de la betaína, reacción catalizada por la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa y en la que se obtiene NN-dimetil glicina (Figura 3). Cuando estas reacciones se alteran, la homocisteína se acumula y se excreta a la sangre⁶¹.

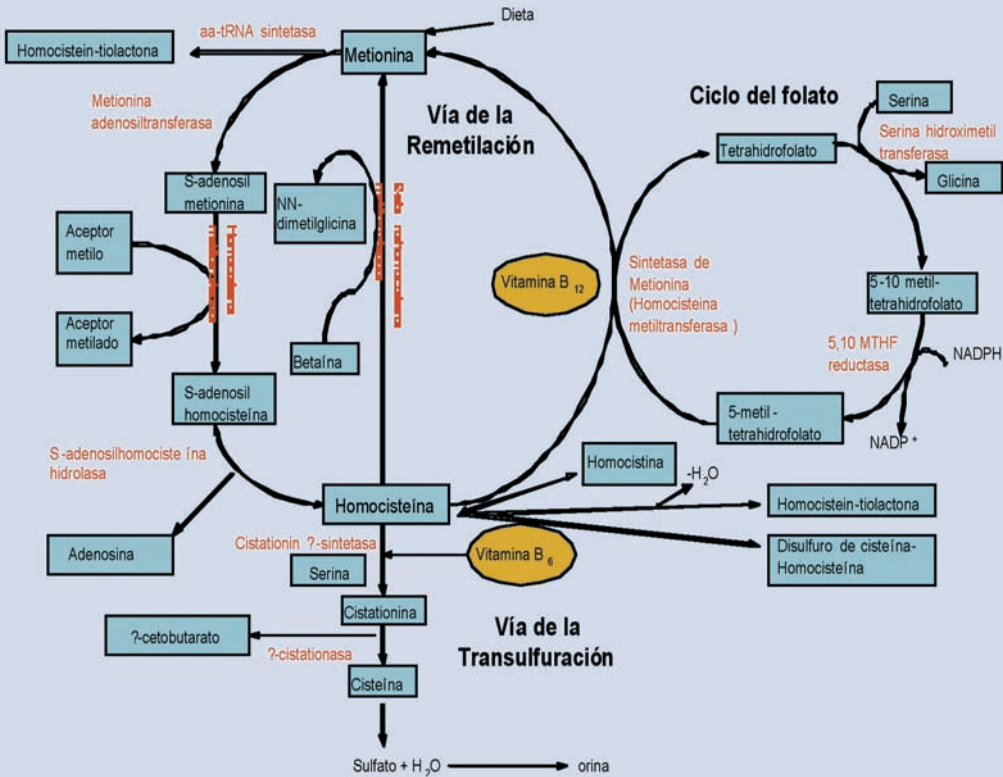
4.2 Definición de hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia se define como la concentración elevada de homocisteína total en plasma en ayunas.

Al igual que sucede con otros parámetros como la hipertensión arterial, no se ha establecido un valor umbral de homocisteína plasmática por encima del cual el riesgo de padecer una enfermedad vascular se vea aumentado^{63,64}. En la mayoría de los estudios este valor se obtiene de forma arbitraria, utilizando para definir la hiperhomocisteinemia valores superiores a la media de los valores encontrados en el grupo control más dos desviaciones estándar⁶³⁻⁶⁶ o por encima del percentil 95^{63,64,67-69}. Otros autores comparan las medias geométricas resultantes en los grupos control y casos⁶⁴. Por lo tanto, no resulta sencillo definir el punto de corte entre niveles normales y elevados de homocisteinemia.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

Figura 3. Metabolismo de la homocisteína: Transulfuración y remetilación. Las enzimas están representadas en rojo y los cofactores vitamínicos en elipses naranjas. MTHF: Metilentetrahidrofolato



Los niveles de homocisteína plasmática no siguen una distribución normal en la población general, existiendo diversos determinantes de dicha distribución de valores como son sexo, edad, etnia, función renal y tiroidea, y la ingestión de ciertos fármacos (algunos de ellos utilizados en el tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular). En nuestro país Pijoan et al. construyeron un intervalo de referencia (5-15 $\mu\text{mol/l}$) a partir de una muestra de 396 individuos aparentemente sanos⁷⁰, intervalo similar al encontrado en otros trabajos⁷¹.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

En individuos sin patología cardiovascular diagnosticada, los valores plasmáticos de homocisteína total en plasma, oscilan entre 5-15 mmol/L. En función de estos valores, se definirían como hiperhomocisteinémicos aquellos individuos con cifras de tHcy superiores a 15 mmol/L, se considerarían valores normales aquellos inferiores a 12 mmol/L de homocisteína total y situaciones intermedias a aquellas situadas entre 12-15 mmol/L^{71,72}.

Los niveles de homocisteína total por encima de 15 $\mu\text{mol/L}$ se clasifican de manera arbitraria como⁷³:

- Hiperhomocisteinemia moderada (16-30 $\mu\text{mol/l}$)
- Intermedia (31-100 $\mu\text{mol/l}$)
- Severa (>100 $\mu\text{mol/l}$)^{71,74}.

Las variaciones de un día a otro en los valores de la homocisteína total de un individuo son muy pequeñas, por lo que es suficiente con una única determinación^{71,75}. Tampoco se aprecian variaciones estacionales⁷⁶. Sí se ven variaciones, por el contrario, en los niveles en la fase post-aguda o crónica del infarto de miocardio⁷⁷ y del infarto cerebral⁷⁸ que aumentan con respecto a la fase aguda. Esta elevación se detecta incluso hasta 8 semanas tras el evento⁷⁹.

5. Conclusión

La alta prevalencia de la enfermedad cardiovascular y sus graves consecuencias llevan a establecer un estilo de vida que pueda prevenir, en medida de lo posible, la enfermedad clínica. El estilo de vida preciso en los principales factores de riesgo confluye en gran medida. En la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad, la diabetes y el sedentarismo el estilo de vida se basa preventivo en la dieta y en el ejercicio físico, aspectos que se especificarán en los próximos capítulos. Mención aparte merece el tabaquismo. Su abordaje preventivo también será tratado en el capítulo correspondiente.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

6. Bibliografía

- 1 TUNSTALL-PEDOE, H.; KUULASMAA, K.; MAHONEN, M.; TOLONEN, H.; RUOKOKOSKI, E.; AMOUYEL, P.: "Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease", *Lancet* 1999 May 8;353(9164):1547-57.
- 2 "Salud mundial: retos actuales", *Informe sobre la salud en el mundo*. WHO; 2003.
- 3 "Epidemias mundiales desatendidas: tres amenazas crecientes", *Informe sobre la salud en el mundo*. WHO; 2003.
- 4 GRUNDY, S.M.; PASTERNAK, R.; GREENLAND, P.; SMITH, S. J.R.; FUSTER, V.: "Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology", *Circulation* 1999 Sep 28;100(13):1481-92.
- 5 STOKES, J.III.; KANNEL, W.B.; WOLF, P.A.; D'AGOSTINO, R.B.; CUPPLES, L.A.: "Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study—30 years of follow-up", *Hypertension* 1989 May;13(5 Suppl):I13-I18.
- 6 HE, J.; WHELTON, P.K.: "Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease", *J Hypertens Suppl* 1999 Jun;17(2):S7-13.
- 7 BANEGAS, J.R.; RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F.; DE LA CRUZ TROCA, J.J.; GUALLAR-CASTILLÓN, P.; DEL REY, C.J.: "Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure", *Hypertension* 1998 Dec;32(6):998-1002.
- 8 GUTIÉRREZ FUENTES, J.A.; GÓMEZ-JERIQUE, J.; GÓMEZ DE LA CA, ÁNGEL, R.M.; GARCÍA, H.A.; ARISTEGUI, I.: "Diet and cardiovascular risk in Spain. Description of the evolution of cardiovascular prolife", *Med Clin (Barc)* 2000 Dec 2;115(19):726-9.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

- 9 SOLER, M.B.; GIL, A.; REY, J.: "An epidemiological study of arterial pressure in a schoolchild population", *Aten. Primaria* 1992 Mar 15;9(4):212-4.
- 10 VELASCO, J.A.; COSIN, J.; MAROTO, J.M.; MUNIZ, J.; CASASNOVAS, J.A.; PLAZA, I., *et al.*: "Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for cardiovascular disease prevention and cardiac rehabilitation", *Rev Esp Cardiol* 2000 Aug;53(8):1095-120.
- 11 MULLER, C.: "Xantomata, hypercholesterolemia, angina pectoris", *Acta Med Scan Suppl* 1938;89:75-84.
- 12 THANNHAUSER, S.J.; MAGENDANTZ, H.: "The different clinical groups of xanthomatous disease: a clinical physiological study of 22 cases", *Ann Intern Med* 1938;11:1662-746.
- 13 KEYS, A.; FIDANZA, F.; SCARDI, V.; BERGAMI, G.; KEYS, M.H.; DI LF.: "Studies on serum cholesterol and other characteristics of clinically healthy men in Naples", *AMA Arch Intern Med* 1954 Mar;93(3):328-36.
- 14 KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P.; GORDON, T.; MCNAMARA, P.M.: "Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study", *Ann Intern Med* 1971 Jan;74(1):1-12.
- 15 KEYS, A.; MENOTTI, A.; ARAVANIS, C.; BLACKBURN, H.; DJORDEVIC, B.S.; BUZINA, R. *et al.*: "The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years", *Prev Med* 1984 Mar;13(2):141-54.
- 16 KEYS, A.: "Coronary heart disease in seven countries. 1970", *Nutrition* 1997 Mar;13(3):250-2.
- 17 "Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group", *JAMA* 1982 Sep 24;248(12):1465-77.
- 18 CASTELLI, W.P.; GARRISON, R.J.; WILSON, P.W.; ABBOTT, R.D.; KALOUSDIAN, S.; KANNEL W.B.: "Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study", *JAMA* 1986 Nov 28;256(20):2835-8.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

- 19 LAROSA, J.C.; HUNNINGHAKE, D.; BUSH, D.; CRIQUI, M.H.; GETZ, G.S.; GOTTO, A.M. Jr. *et al.* "The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association", *Circulation* 1990 May;81(5):1721-33.
- 20 "The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering", *JAMA* 1984 Jan 20;251(3):365-74.
- 21 "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)", *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.
- 22 BANEGAS, J.R.; RODRÍGUEZ, A.F.: "The consensus on cardiovascular diseases and its prophylactic implications". *Rev Clin Esp* 1990 Jul;187(3):101-2.
- 23 GÓMEZ-GERIQUE, J.A.; GUTIÉRREZ-FUENTES, J.A.; MONTOYA, M.T.; PORRES, A.; RUEDA, A.; AVELLANEDA, A. *et al.*: "Lipid profile of the Spanish population: the DRECE (diet and risk of cardiovascular disease in Spain) study. DRECE study group", *Med Clin (Barc)* 1999 Dec 4;113(19):730-5.
- 24 LÓPEZ, M.D.; GIL, A.; PORRES, A.; BLÁZQUEZ, E.; MONTOYA, T.; VIVANCO, F. *et al.*: "Lipoprotein profile in children and adolescents of the Autonomous Community of Madrid", *Med Clin (Barc)* 1996 Sep 28;107(10):366-70.
- 25 ASCASO, J.F.; FERNÁNDEZ-CRUZ, A.; GONZÁLEZ, S.P.; HERNÁNDEZ, M.A.; MANGAS, R.A.; MILLÁN, J. *et al.* "Significance of high density lipoprotein-cholesterol in cardiovascular risk prevention: recommendations of the HDL Forum", *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4(5):299-314.
- 26 ASSMANN, G.; CULLEN, P.; SCHULTE, H.: "The Munster

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

- Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years", *Eur Heart J* 1998 Feb;19 Suppl A:A2-11.
- 27 WONG, N.D.; CUPPLES, L.A.; OSTFELD, A.M.; LEVY, D.; KANNEL, W.B.: "Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study", *Am J Epidemiol* 1989 Sep;130(3):469-80.
- 28 SACKS, F.M.: "The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations", *Am J Cardiol* 2002 Jul 15;90(2):139-43.
- 29 ASSMANN, G.; SCHULTE, H.; VON, E.A.; HUANG, Y.: "High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport", *Atherosclerosis* 1996 Jul;124 Suppl:S11-S20.
- 30 SALONEN, J.T.; SALONEN, R.; SEPPANEN, K.; RAURAMAA, R.; TUOMILEHTO, J.: "HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men", *Circulation* 1991 Jul;84(1):129-39.
- 31 CORTI, M.C.; GURALNIK, J.M.; SALIVE, M.E.; HARRIS, T.; FIELD, T.S.; WALLACE, R.B. *et al.*: "HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons", *JAMA* 1995 Aug 16;274(7):539-44.
- 32 LU, W.; RESNICK, H.E.; JABLONSKI, K.A.; JONES, K.L.; JAIN, A.K.; HOWARD, W.J. *et al.*: "Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study", *Diabetes Care* 2003 Jan;26(1):16-23.
- 33 Ministerio de Sanidad y Consumo. *Control de la colesterolemia en España 2000: un instrumento para la prevención cardiovascular*. 2000.
- 34 CONROY, R.M.; PYORALA, K.; FITZGERALD, A.P.; SANS, S.; MENOTTI, A.; DE B.G. *et al.*: "Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project", *Eur Heart J* 2003 Jun;24(11):987-1003.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

- 35 "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 Dec 17;106(25):3143-421.
- 36 ASSMANN, G.; SCHULTE, H.; VON, E.A.: "Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men", *Am J Cardiol* 1996 Jun 1;77(14):1179-84.
- 37 JEPPESEN, J.; HEIN, H.O.; SUADICANI, P.; GYNTELBERG, E.: "Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study", *Circulation* 1998 Mar 24;97(11):1029-36.
- 38 EBERLY, L.E.; STAMLER, J.; NEATON, J.D.: "Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and non-fatal coronary heart disease", *Arch Intern Med* 2003 May 12;163(9):1077-83.
- 39 MILLER, M.; COSGROVE, B.; HAVAS, S.: "Update on the role of triglycerides as a risk factor for coronary heart disease", *Curr Atheroscler Rep* 2002 Nov;4(6):414-8.
- 40 HOKANSON, J.E.; AUSTIN, M.A.: "Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies", *J Cardiovasc Risk* 1996 Apr;3(2):213-9.
- 41 CALLE, E.E.; THUN, M.J.; PETRELLI, J.M.; RODRÍGUEZ, C.; HEATH, C.W. Jr.: "Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults", *N Engl J Med* 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
- 42 FREEDMAN, D.S.; DIETZ, W.H.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S.: "The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study", *Pediatrics* 1999 Jun;103(6 Pt 1):1175-82.
- 43 AMPUDIA-BLASCO, F.J.; NAVARRO, J.: "Cardiovascular disease in diabetes mellitus", *Med Clin (Barc)* 2002 Mar 9;118(8):306-11.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

- 44 DE VELASCO, J.A.; COSÍN, J.; LÓPEZ-SENDÓN, J.L.; DE, T.E.; DE, O.M.; SELLERS, G.: "New data on secondary prevention of myocardial infarction in Spain. Results of the PREVESE II study", *Rev Esp Cardiol* 2002 Aug;55(8):801-9.
- 45 LÓPEZ SIGUERO, J.P.; MARTÍNEZ-AEDO OLLERO, M.J.; MORENO MOLINA, J.A.; LORA, E.A.; MARTÍNEZ, V.A.: "The development of the incidence of diabetes mellitus I in children 0 to 14 years of age in Malaga (1982-1993)", *An Esp Pediatr* 1997 Jul;47(1):17-22.
- 46 CEPEDANO, D.A.; BARREIRO, C.J.; POMBO, A.M.; "Incidence and clinical manifestations at onset of type 1 diabetes mellitus in Galicia (Spain): 2001-2002", *An Pediatr (Barc)* 2005 Feb;62(2):123-7.
- 47 SANDVIK, L.; ERIKSEN, J.; THAULOW, E.; ERIKSEN, G.; MUNDAL, R.; RODAHL, K.: "Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men", *N Engl J Med* 1993 Feb 25;328(8):533-7.
- 48 PAFFENBARGER, R.S.Jr., HYDE, R.T.; WING, A.L.; LEE, I.M.; JUNG, D.L.; KAMPERT, J.B.: "The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men", *N Engl J Med* 1993 Feb 25;328(8):538-45.
- 49 ÁLVAREZ-SALA, L.A.; SUÁREZ, C.; MANTILLA, T.; FRANCH, J.; RUILOPE, L.M.; BANEGAS, J.R., *et al.*: "PREVENCAT study: control of cardiovascular risk in primary care", *Med Clin (Barc)* 2005 Mar 26;124(11):406-10.
- 50 NAPOLI, C.; GLASS, C.K.; WITZTUM, J.L.; DEUTSCH, R.; D'ARMIENTO, F.P.; PALINSKI, W.: "Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study", *Lancet* 1999 Oct 9;354(9186):1234-41.
- 51 TUZCU, E.M.; KAPADIA, S.R.; TUTAR, E.; ZIADA, K.M.; HOBBS, R.E.; MCCARTHY, P.M., *et al.*: "High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound", *Circulation* 2001 Jun 5;103(22):2705-10.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

- 52 BERENSON, G.S.; SRINIVASAN, S.R.; HUNTER, S.M.; NICKLAS, T.A.; FREEDMAN, D.S.; SHEAR, C.L., *et al.*: "Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: the Bogalusa Heart Study", *Am J Med Sci* 1989 Sep;298(3):141-51.
- 53 BARKER, D.J.; MARTYN, C.N.; OSMOND, C.; HALES, C.N.; FALL, C.H.: "Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life", *BMJ* 1993 Dec 11;307(6918): 1524-7.
- 54 FALL, C.H.; BARKER, D.J.; OSMOND, C.; WINTER, P.D.; CLARK, P.M.; HALES, C.N.: "Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease", *BMJ* 1992 Mar 28;304(6830):801-5.
- 55 HALES, C.N.; BARKER, D.J.; CLARK, P.M.; COX, L.J.; FALL, C.; OSMOND, C., *et al.*: "Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64", *BMJ* 1991 Oct 26;303(6809):1019-22.
- 56 LAW, C.M.; BARKER, D.J.; OSMOND, C.; FALL, C.H.; SIMMONDS, S.J.: "Early growth and abdominal fatness in adult life", *J Epidemiol Community Health* 1992 Jun;46(3):184-6.
- 57 WHINCUP, P.H.; COOK, D.G.; ADSHEAD, F.; TAYLOR, S.; PAPACOSTA, O.; WALKER, M., *et al.*: "Cardiovascular risk factors in British children from towns with widely differing adult cardiovascular mortality", *BMJ* 1996 Jul 13;313(7049): 79-84.
- 58 MYERS, L.; COUGHLIN, S.S.; WEBBER, L.S.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S.: "Prediction of adult cardiovascular multifactorial risk status from childhood risk factor levels. The Bogalusa Heart Study", *Am J Epidemiol* 1995 Nov 1;142(9):918-24.
- 59 GUPTA, V.J.; WILCKEN, D.E.: "The detection of cysteine-homocysteine mixed disulphide in plasma of normal fasting man", *Eur J Clin Invest* 1978 Aug;8(4):205-7.
- 60 MALINOW, M.R.: "Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review", *Clin Chem* 1995 Jan;41(1):173-6.
- 61 UELAND, P.M.: "Homocysteine species as components of plasma redox thiol status", *Clin Chem* 1995 Mar;41(3):340-2.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

- 62 PERRY, I.J.; REFSUM, H.; MORRIS, R.W.; EBRAHIM, S.B.; UELAND, P.M.; SHAPER, A.G.: "Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men", *Lancet* 1995 Nov 25;346(8987):1395-8.
- 63 ARNESEN, E.; REFSUM, H.; BONAA, K.H.; UELAND, P.M.; FORDE, O.H.; NORDREHAUG, J.E.: "Serum total homocysteine and coronary heart disease", *Int J Epidemiol* 1995 Aug;24(4):704-9.
- 64 ROBINSON, K.; MAYER, E.L.; MILLER, D.P.; GREEN, R.; VAN LENTE, F.; GUPTA, A., *et al.* "Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease", *Circulation* 1995 Nov 15;92(10):2825-30.
- 65 CORDOBA, P.A.; BLANCO, V.F.; GONZALEZ, S.F.: "Hyperhomocysteinemia: a new marker of vascular risk: affected vascular areas, its role in the pathogenesis of arteriosclerosis and thrombosis and treatment", *Med Clin (Barc)* 1997 Nov 22;109(18):715-25.
- 66 TAYLOR, L.M.Jr.; DEFRANG, R.D.; HARRIS, E.J. Jr.; PORTER, J.M.: "The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease", *J Vasc Surg* 1991 Jan;13(1):128-36.
- 67 STAMPFER, M.J.; MALINOW, M.R.; WILLETT, W.C.; NEWCOMER, L.M.; UPSON, B.; ULLMANN, D., *et al.* "A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians", *JAMA* 1992 Aug 19;268(7):877-81.
- 68 GRAHAM, I.M.; DALY, L.E.; REFSUM, H.M.; ROBINSON, K.; BRATTSTROM, L.E.; UELAND, P.M., *et al.* "Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project", *JAMA* 1997 Jun 11;277(22):1775-81.
- 69 WU, L.L.; WU, J.; HUNT, S.C.; JAMES, B.C.; VINCENT, G.M.; WILLIAMS R.R., *et al.* "Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for early familial coronary artery disease", *Clin Chem* 1994 Apr;40(4):552-61.

Análisis de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

- 70 PIJOAN ZUBIZARRETA, J.I.; IRIGOIEN, G.I.; AGUIRRE, E.C.: "Intervalos de referencia poblacional y determinantes de la homocisteína plasmática", *Med Clin (Barc)* 2001 Oct 27;117(13):487-91.
- 71 HANKEY, G.J.; EIKELBOOM, J.W.: "Homocysteine and vascular disease", *Lancet* 1999 Jul 31;354(9176):407-13.
- 72 FALLEST-STROBL, P.C.; KOCH, D.D.; STEIN, JH.; MCBRIDE, P.E.: "Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis", *Am Fam Physician* 1997 Oct 15;56(6):1607-6.
- 73 KANG, S.S.; WONG, P.W.; MALINOW, M.R.: "Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease", *Annu Rev Nutr* 1992;12:279-98.
- 74 REFSUM, H.; UELAND, P.M.; NYGARD, O.; VOLLSET, S.E.: "Homocysteine and cardiovascular disease", *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
- 75 GARG, U.C.; ZHENG, Z.J.; FOLSOM, A.R.; MOYER, Y.S.; TSAI, M.Y.; MCGOVERN, P., et al: "Short-term and long-term variability of plasma homocysteine measurement", *Clin Chem* 1997 Jan;43(1):141-5.
- 76 CLARKE, R.; WOODHOUSE, P.; ULVIK, A.; FROST, C.; SHERLIKER, P.; REFSUM, H., et al: "Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population", *Clin Chem* 1998 Jan;44(1):102-7.
- 77 EGERTON, W.; SILBERBERG, J.; CROOKS, R.; RAY, C.; XIE, L.; DUDMAN, N.: "Serial measures of plasma homocyst(e)ine after acute myocardial infarction", *Am J Cardiol* 1996 Apr 1;77(9):759-61.
- 78 LINDGREN, A.; BRATTSTROM, L.; NORRVING, B.; HULTBERG, B.; ANDERSSON, A.; JOHANSSON, B.B.: "Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke", *Stroke* 1995 May;26(5):795-800.
- 79 LANDGREN, F.; ISRAELSSON, B.; LINDGREN, A.; HULTBERG, B.; ANDERSSON, A.; BRATTSTROM, L.: "Plasma homocysteine in acute myocardial infarction: homocysteine-lowering effect of folic acid", *J Intern Med* 1995 Apr;237(4):381-8.

Capítulo 4

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN LAS DISLIPEMIAS

Benjamín Herreros Ruíz-Valdepeñas

Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Departamento de Especialidades Médicas. Universidad Europea de Madrid.

1. Introducción

La relación entre los niveles elevados de colesterol y la aterosclerosis era ya bastante evidente en los años 1930 y 1940^{1,2,3}. Pero la confirmación de estas observaciones desde un punto de vista epidemiológico se realizó más tarde, gracias al Estudio Framingham. Kannel y otros investigadores del célebre estudio publicaron en 1971 un artículo que describía una fuerte correlación positiva entre los niveles de colesterol y el desarrollo de cardiopatía isquémica⁴.

Tras ello se realizaron una serie de importantes estudios confirmatorios, como el MRFIT⁵ o el PROCAM⁶. Poco a poco se ha podido ir demostrando una relación positiva y gradual entre los niveles de colesterol y la mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular, tanto en personas sanas como en pacientes con síntomas clínicos de enfermedad cardiovascular, especialmente cardiopatía isquémica, en varones y mujeres,^{7,8} en jóvenes⁹ y ancianos y en todas las razas¹⁰.

Los ensayos clínicos y estudios de intervención en las dislipemias han estado muy centrados en la prevención secundaria, donde, efectivamente, está muy clara la necesidad de abordar las dislipemias y de qué manera. Hace apenas 10 años, en un artículo de revisión sobre la prevención primaria en las dislipemias, se hacía la siguiente afirmación en sus conclusiones: "La prevención primaria de la cardiopatía isquémica a través del

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

control de la hiperlipemia no tiene fundamento científico (excepto, quizá, en varones escoceses de 45 a 64 años), y es un problema sometido a discusión tanto por sus aspectos científicos como por los clínicos, éticos, económicos y sociales”¹¹. Después de 10 años, ¿sigue vigente esta afirmación? En el presente capítulo se pretende responder a esta pregunta.

2. La carga de las dislipemias en el riesgo cardiovascular

Los estudios epidemiológicos y de intervención han señalado como a los principales marcadores y factores de riesgo cardiovascular a la colesterolemia total, a la colesterolemia elevada de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), a la colesterolemia baja de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), a la hipertrigliceridemia, a la hipertensión arterial, al tabaquismo, a la diabetes, a la obesidad, al sedentarismo, la presencia de enfermedad cardiovascular ya establecida, los antecedentes familiares, la edad y el género masculino.

La dislipemia es la alteración cuantitativa o cualitativa del metabolismo de los lípidos y la disbetalipoproteinemia es la alteración cuantitativa o cualitativa del metabolismo de las lipoproteínas. Teniendo en cuenta que los antecedentes familiares, la edad y el género son factores de riesgo no modificables, la carga sobre el riesgo cardiovascular que aportan las dislipemias es muy elevada. Las alteraciones asociadas a riesgo cardiovascular se deben habitualmente a hiperlipemias e hiperlipoproteinemias, como son los casos de la elevación del colesterol total, C-LDL, C-IDL, triglicéridos y Apo-B. El descenso de C-LDL previene más episodios isquémicos en pacientes con enfermedad cardiovascular (en prevención secundaria) que en la población general¹². Pero también conllevan un mayor riesgo cardiovascular determinadas hipolipoproteinemias, como son el C-HDL bajo o la Apo-A1 baja. En este sentido, existe asociación entre los niveles reducidos de C-HDL y la mortalidad total y por cardio-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

patía isquémica en pacientes con enfermedad coronaria preexistente pero también en personas sanas¹³. Finalmente, existen algunas disbetaliproteíneas normolipémicas, como son el aumento de Lp(a), el acúmulo de LDL pequeñas y densas y las LDL oxidadas.

3. Clasificación clínica de las dislipemias

Para un manejo más sencillo de las alteraciones lipídicas, se han realizado diferentes clasificaciones. Una de las más conocidas en la clasificación fenotípica de las hiperlipemias realizada por la OMS (ver Tabla 1). Sin embargo, para la práctica diaria, lo más útil tal vez sea clasificación clínica, que divide las dislipemias en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipemia mixta. Por último, hay otra clasificación que divide a las dislipemias en primarias o secundarias a una determinada enfermedad. Considerar este aspecto es importante, porque si se trata de una dislipemia secundaria es fundamental abordar la enfermedad de base causante (o contribuyente) a la dislipemia.

Tabla 1. Clasificación de las hiperlipemias				
Fenotipo	Lipoproteína aumentada	Colesterol Plasmático	Triglicéridos Plasmáticos	Aterogénesis
I	Quilomicrones	Normal o ↑	↑ ↑ ↑ ↑	—
IIa	LDL	↑ ↑	Normal	xxx
IIb	LDL y VLDL	↑ ↑	↑ ↑	xxx
III	IDL	↑ ↑	↑ ↑ ↑	xxx
IV	VLDL	Normal o ↑	↑ ↑	x
V	Quilomicrones y VLDL	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑	x

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

4. Ensayos clínicos con estatinas de prevención primaria de la arteriosclerosis en la dislipemias. El ensayo clínico ASCOT-LLA.

Las estatinas son los fármacos más eficaces para reducir la arteriosclerosis en los pacientes con dislipemia¹⁴. Sin embargo, no existen muchos ensayos clínicos aleatorizados con estatinas en prevención primaria en pacientes dislipémicos. En el estudio AFCAPS/TexCAPS (Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study),¹⁵ publicado en 1998, se comparaba en prevención primaria coronaria el tratamiento con lovastatina (20 a 40 mg/día) con placebo. La lovastatina redujo el C-LDL un 25% y aumentó el C-HDL un 6%. Fue el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado que demostró la eficacia de las estatinas en la prevención primaria de eventos coronarios en pacientes con colesterolemia elevada (colesterol total de 221 ± 21 mg/dl, C-LDL 150 ± 17 mg/dl) y C-HDL disminuido (36 ± 5 mg/dl en varones y 40 ± 5 mg/dl en mujeres). Tras poco más de 5 años de seguimiento, la incidencia de un primer evento coronario mayor (infarto fatal o no fatal, angina inestable o muerte súbita) se redujo un 37% (IC 95% 21%-50%) en aquellos pacientes tratados con lovastatina. El WOSCOPS (West of Scotland COronary Prevention Study)¹⁶ comparó pravastatina (40 mg/día) con placebo en varones de edad media con alto riesgo cardiovascular, sin antecedentes de cardiopatía isquémica y con un colesterol elevado (C-LDL medio 192 mg/dl). A los 5 años se redujo de forma significativa de la tasa de muerte por cardiopatía isquémica o infarto no fatal (RRR 31%, con una tasa de eventos del 5.5% en el grupo de intervención por un 7.9% en el grupo de placebo). Sin embargo, en el ensayo clínico ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart ATtack)¹⁷, también con pravastatina (40 mg/día) durante 8 años frente al tratamiento habitual, no se redujo de forma significativa la mortalidad total o la enfermedad coronaria en pacientes hipertensos con hipercolesterolemia moderada (el único estudio que hasta la fecha había escogido este grupo de pacientes), con uno o más factores de riesgo cardiovasculares adicionales. Es posible que la falta de beneficios con este estudio

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

se debiera a la pequeña magnitud de la diferencia de la reducción de C-LDL producida con la dosis pautada de pravastatina frente al tratamiento habitual. Finalmente, en relación con los tres ensayos clínicos comentados (AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS y ALLHAT-LLT), se debe señalar que no son estrictamente de prevención primaria de la arteriosclerosis, sí de eventos coronarios. Los ensayos clínicos analizados incluían a pacientes con enfermedad arterial periférica, diabetes e inclusive ictus, por lo que muchos pacientes reclutados para los estudios no se consideraría en la actualidad como en prevención primaria.

El estudio más importante realizado hasta la fecha sobre prevención primaria en las dislipemias ha sido el ensayo clínico ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm)^{18,19}. El ASCOT-LLA partía de la pregunta de si los pacientes hipertensos sin dislipidemia franca debían recibir también tratamiento hipolipemiante en el contexto de una evaluación global del riesgo cardiovascular. Ningún estudio hasta la fecha había evaluado el beneficio del tratamiento hipolipemiante en la población incluida, pacientes hipertensos en prevención primaria con riesgo cardiovascular moderado y que, de acuerdo a los criterios vigentes en 1998, no requerían tratamiento farmacológico con hipolipemiantes por no presentar dislipemia franca.

Entre febrero de 1998 y mayo de 2000 se reclutaron 19.342 paciente hipertensos sin antecedente de enfermedad coronaria, de 40-79 años de edad, en 718 centros del Reino Unido, Irlanda y de los países escandinavos. Debían tener además al menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertrofia ventricular izquierda, anormalidades del ECG, diabetes tipo 2, enfermedad vascular periférica, antecedente de ACV o AIT, sexo masculino, edad mayor de 55 años, microalbuminuria o proteinuria, tabaquismo actual, relación colesterol total / HDL mayor de 6 o historia familiar de enfermedad coronaria prematura. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir atenolol $\pm$ diurético o amlodipino $\pm$ IECA. Dentro de esta población, 10.305 tenían un colesterol total mayor de 250 mg/dl y no recibían terapia hipolipemiante. Estos pacientes fueron además aleatorizados a tomar placebo o a tomar atorvastatina (10 mg/día). El

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

brazo hipolipemiante del estudio ASCOT siguió un diseño doble ciego y se planificó un seguimiento de 5 años.

La rama de tratamiento hipolipemiante debió ser interrumpida tras 3.3 años de seguimiento por recomendación del Comité de Seguridad del estudio. En la rama de tratamiento activo se observaron 100 eventos combinados por 154 en el grupo placebo. Los principales datos que aporta el estudio ASCOT son los siguientes: Reducción significativa en la incidencia del objetivo primario del estudio (muerte por enfermedad coronaria y/o IAM no fatal) con atorvastatina: 3,0% de eventos en el grupo placebo versus 1,9% en el grupo tratado con atorvastatina (RRR 36%, HR 0.64, IC 95% 0.50-0.83; $p = 0.0005$, NNT= 294); Reducción significativa del riesgo de ictus en los pacientes tratados con atorvastatina (RRR 27%, HR 0.73, IC 95% 0.56-0.96; $p = 0.024$); Reducciones significativas en la incidencia de eventos cardiovasculares (HR 0.79, IC 95% 0.69-0.96; $p = 0.0005$) y coronarios totales en los pacientes tratados con atorvastatina (HR 0.71, IC 95% 0.59-0.86; $p = 0.0005$). La mortalidad total fue algo menor en el grupo tratado, aunque sin significación estadística (HR 0.87, IC 95% 0.71-1.06; $p = 0.16$), a pesar de lograr un nivel de C-LDL a los 3 años de 88 mg/dl. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de muerte no cardiovascular, cáncer, anormalidades de la función hepática y eventos adversos serios. Los autores del trabajo destacan la precocidad del beneficio terapéutico, ya que las curvas de eventos comienzan a separarse antes de los 6 meses de tratamiento y continúan divergiendo aún más en el tiempo, estimándose que a los 5 años de tratamiento la RRR para el punto final primario hubiera sido cercana al 50% si el estudio no hubiera sido detenido precozmente. Concluyen que en pacientes hipertensos que reciben tratamiento antihipertensivo, sin dislipemia franca pero con riesgo cardiovascular moderado, el tratamiento hipolipemiante con atorvastatina resulta beneficioso.

Los datos del ensayo clínico ASCOT-LLA deben ser valorados con detenimiento. Por una parte, la traducción de los datos a riesgo absoluto no es la misma. La reducción de eventos es de 3.4 para el objetivo primario y de 2 para la reducción del riesgo

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

de ictus por cada 1.000 pacientes año. Por otro lado, al revisar los criterios de inclusión, se observa que los pacientes debían presentar otros factores de riesgo cardiovascular como diabetes, enfermedad vascular periférica previa o ictus previo (en total un 14%). Por tanto, no se trata realmente de un estudio de prevención primaria (sí de prevención primaria coronaria). De hecho, cuando se analiza el grupo placebo, se observa que el porcentaje previo de eventos era del 30%, valores aún mayores que los observados en el estudio HPS²⁰, cuya población era definida como de alto riesgo vascular. El ASCOT-LLA no es un estudio estrictamente de prevención primaria ni, dada la sumatoria de múltiples factores de riesgo que presentaban, de riesgo cardiovascular moderado, sino de riesgo moderado-alto. Este aspecto es fundamental, porque actualmente el beneficio de cualquier intervención en prevención está determinado por el riesgo global cuantificado a través de las diferentes escalas (Framingham, Sociedad Europea de Cardiología, FRICAS,...). Siguiendo este mismo razonamiento, se trataba realmente de pacientes de riesgo moderado-alto y algunos en prevención secundaria, y a la luz del resultado de otros ensayos clínicos realizados en pacientes con riesgo similar y con seguimientos mayores^{21,22}, es posible que el tratamiento con atorvastatina no modificase la mortalidad cardiovascular ni general por la corta duración del estudio, porque estos otros estudios sí lograron demostrarlo.

5. Manejo del paciente con dislipemia en prevención primaria

La complejidad del paciente con dislipemia, en el que se deben evaluar numerosos parámetros, hace que sea preciso seguir unos pasos para su correcto manejo. Primero hay que hacer un diagnóstico correcto de la dislipemia, posteriormente se tendría que calcular el riesgo cardiovascular global y tras ello se buscaría el objetivo de colesterolemia a alcanzar para finalmente planificar el tratamiento. A continuación se exponen estos pasos más detenidamente.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

5.1. Diagnóstico correcto de la dislipemia

El primer paso del manejo de un paciente dislipémico es realizar un adecuado diagnóstico, para lo que puede ser útil la clasificación expuesta. Es importante recordar que se ha de determinar, especialmente en pacientes jóvenes y de edad media, si existe alguna alteración metabólica de base (dislipemias secundarias). Para ello sería necesario una historia clínica adecuada y las pruebas complementarias pertinentes.

5.2. Cálculo del riesgo cardiovascular global (riesgo absoluto cardiovascular)

Una vez diagnosticado al enfermo (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipemia mixta) y determinados los niveles de cada uno de los lípidos, incluidos el C-HDL y el C-LDL, se debe evaluar el riesgo cardiovascular global. En función del riesgo global se buscarán unos determinados niveles lipídicos como objetivo del tratamiento. Para ello, el primer paso es detectar el número de factores de riesgo cardiovascular clásicos presentes (ver Tabla 2) y su grado control, con la salvedad de que el paciente con diabetes mellitus se consideraría actualmente en prevención secundaria.

Tras ello, si existen dos o más factores presentes, se debe conocer el riesgo cardiovascular global en base a los índices nacionales o internacionales creados para ello. Estos índices pretenden estimar el riesgo absoluto de desarrollo de una enfermedad cardiovascular en individuos sin eventos previos (en pre-

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular clásicos

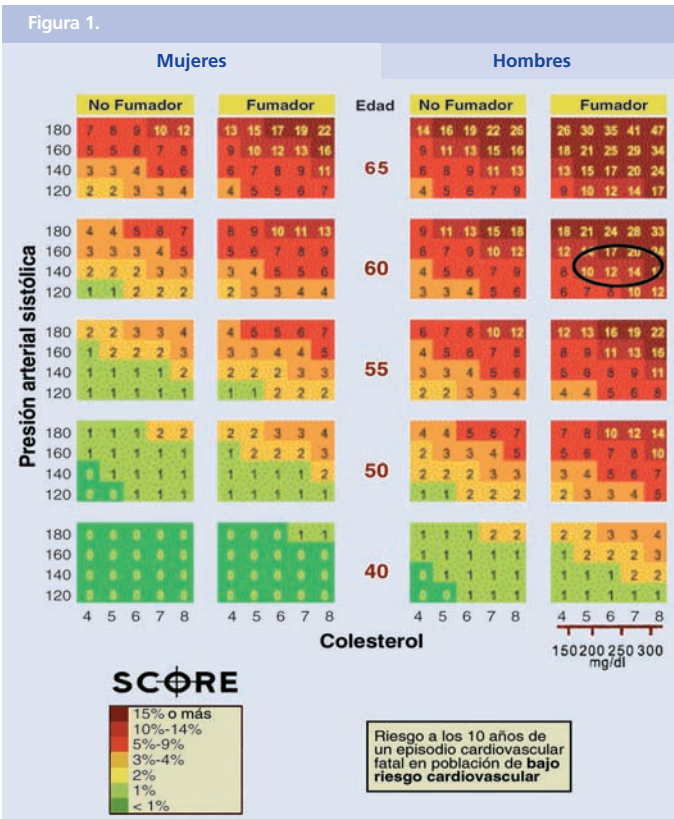
1. Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz: <55 años varones; <65 años en mujeres.
2. Hipertensión (incluso si está controlada con fármacos)
3. Tabaquismo (>10 cigarrillos al día)
4. Diabetes Mellitus
5. HDL < 35 mg/dl
6. Edad: Varones > 45 años; mujeres > 55 años o menopausia prematura sin THS.

Si HDL > 60 mg/dl podemos restar un factor de riesgo

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

vención primaria), identificando a aquellos con elevado riesgo multifactorial (no atribuible exclusivamente a la dislipemia). Esto permite un adecuado abordaje global del riesgo cardiovascular. Para facilitar el trabajo al clínico, los índices exponen su estratificación habitualmente en unas tablas de más sencilla visualización. En los pacientes que ya han padecido un evento cardiovascular (prevención secundaria) no es preciso acudir a los índices o tablas de cálculo de riesgo. Se considerarían directamente de muy alto riesgo, por lo que es más sencillo saber de antemano qué objetivos de C-LDL y de C-HDL se deben buscar.

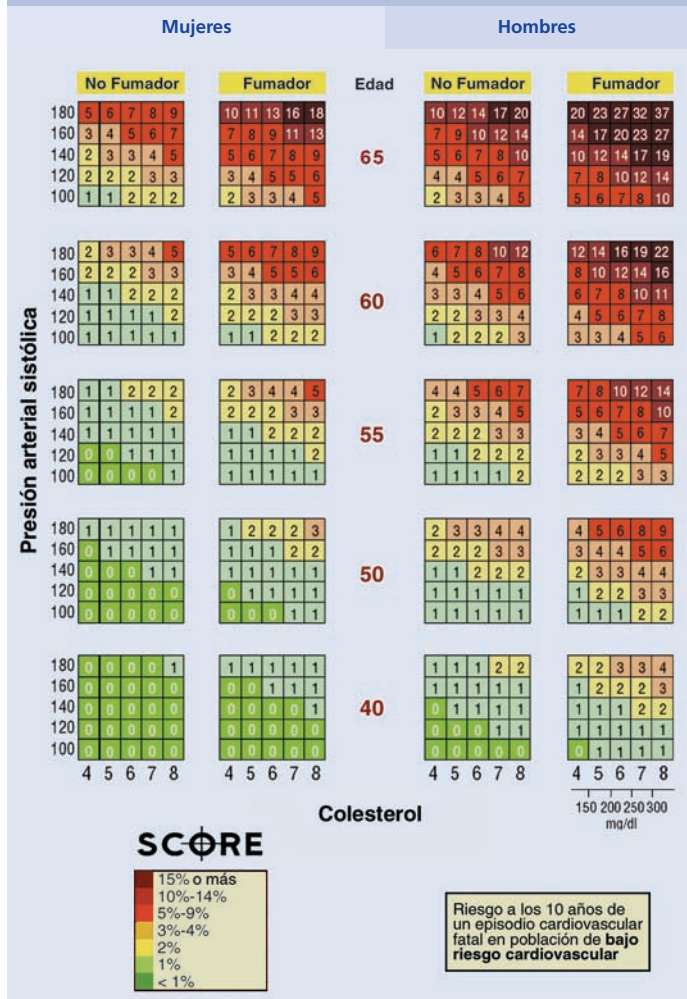
A continuación se exponen las tablas de SCORE. El porcentaje señalado indica la probabilidad de padecer un episodio cardiovascular fatal en los próximos 10 años.



Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

En la Figura 2 se expone la adaptación del SCORE para España. La interpretación de estas tablas se expone con mayor detalle en el último capítulo del libro (Prevención primaria de la arteriosclerosis. Aproximación a las escalas de riesgo vascular)."

Figura 2.



Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

5.3. Colesterolemia a alcanzar, guías y recomendaciones actuales

En función del riesgo global, las guías clínicas europeas²³ y norteamericanas²⁴ trazan los objetivos de colesterolemia que se debe alcanzar. Debido al gran impacto y prestigio que tiene, a continuación (Tabla 3) se exponen los objetivos que marca Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) norteamericano en su última publicación (Adult Treatment Panel III, ATP III), mostrándose en los cuadros grises la actualización realizada en 2004²⁵ en base a los resultados de los últimos ensayos clínicos de intervención publicados. Como se ha señalado, la mayor parte de los ensayos clínicos en pacientes con dislipemia son en prevención secundaria, por lo que las principales modificaciones

Tabla 3. Objetivos en prevención primaria del Nacional Cholesterol Education Program: ATP III y su posterior actualización.

Categoría de Riesgo	Publicación	Objetivo de C-LDL (mg/dL)	C-LDL para iniciar cambios en estilo de vida	C-LDL para considerar terapia hipolipemiente
2 + Factores de Riesgo (riesgo a 10 años $\geq 20\%$)	ATP III	Riesgo moderado-alto (riesgo 10-20% a los 10 años) <130	>130	≥ 130
		Riesgo moderado (riesgo $<10\%$ a los 10 años) <130	>130	≥ 160
	Actualización	Riesgo moderado-alto (riesgo 10-20% a los 10 años) Objetivo Opcional <100	No cambios	≥ 130 : Iniciar mediación simultánea con modificación de estilo de vida. 100-129: Considerar medicación
		Riesgo moderado (riesgo $<10\%$ a los 10 años) No cambios	No cambios	>160 : Considerar medicación
0-1 Factores de Riesgo (riesgo bajo)	ATP III	<160	>160	≥ 190 (160-189: terapia hipolipemiente opcional)
	Actualización	No cambios	No cambios	No cambios

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

realizadas en 2004 afectaban a los pacientes en prevención secundaria. Pero también existen algunas modificaciones para los pacientes en prevención primaria.

Los pacientes en prevención primaria con dos o más factores de riesgo deben alcanzar un C-LDL inferior a 130 mg/dl, aunque la actualización de 2004 señala que en pacientes con riesgo entre 10-20% (moderado-alto), es opcional buscar el objetivo de un C-LDL inferior a 100 mg/dl. En cuanto a cuándo se debe iniciar la terapia hipolipemiente, según la actualización del 2.004, cuando el riesgo se sitúa entre el 10-20% se iniciaría con un C-LDL mayor o igual a 130 mg/dl y se consideraría entre 100-129 mg/dl. Cuando el riesgo sea inferior al 10% (moderado), el tratamiento se iniciaría con un C-LDL superior a 160 mg/dl. Si sólo hay un factor de riesgo asociado o no hay ninguno (riesgo bajo), la recomendación continua siendo la misma del 2.001. Se buscaría un C-LDL inferior a 160 mg/dl y se iniciaría el tratamiento con un C-LDL mayor o igual a 190 (entre 160 y 189 sería opcional).

6. La dificultad para alcanzar los niveles deseados

Las recomendaciones sobre los niveles de lípidos a alcanzar y sobre las medidas de estilo de vida y farmacológicas aconsejadas (aspecto que no podrá ser tratado en el presente capítulo) están claras, aunque se continúen modificando dichas recomendaciones a la luz de los ensayos clínicos. La alta incidencia de dislipemia en nuestra sociedad (la prevalencia de hipercolesterolemia en la población española de 35 a 64 años es igual o superior a 250 mg/dl es del 18-20% e igual o superior a 200 mg/dl es de más del 50%^{26,27,28}) y sus serias consecuencias deberían llevar a que el control de la dislipemia fuera riguroso. Sin embargo, en un estudio europeo de 2001, sólo el 51% (el 52% en el caso de España) de los pacientes en tratamiento hipolipemiente alcanzaban el objetivo (colesterol <190 mg/dl)²⁹. Esta diferencia entre los objetivos marcados por las sociedades científicas y la práctica diaria pone en evidencia, además de las dificultades de realizar una asisten-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

cia sanitaria detallada, la dificultad de extrapolar a términos reales las condiciones de trabajo de los ensayos clínicos. Pero no por ser objetivos difíciles de conseguir se debe renunciar a ellos. Es importante poner los medios para que la tendencia general sea aproximarse a los objetivos que han demostrado una mejora en la morbi-mortalidad cardiovascular de los pacientes.

7. Conclusiones

Entre los principales marcadores y factores de riesgo cardiovascular se encuentran la colesterolemia total, el C-LDL, el C-HDL bajo y hipertrigliceridemia, de manera que las dislipemias constituyen en su conjunto una de las cargas más importantes sobre el riesgo cardiovascular. Los objetivos que se deben alcanzar con el tratamiento en el individuo en riesgo en prevención primaria dependerán del riesgo individualizado de cada paciente. Dichos niveles, al tratarse de factores de riesgo continuos, no están establecidos de forma estable y se han ido modificando a la luz de las evidencias mostradas por los diferentes ensayos clínicos de intervención en prevención primaria. La complejidad del paciente con dislipemia, en el que se deben evaluar numerosos parámetros, hace que sea preciso seguir unos pasos para su correcto manejo. Estos pasos incluyen la realización de un diagnóstico correcto de la dislipemia, el posterior cálculo del riesgo cardiovascular global y tras ello se debe buscar el objetivo a alcanzar para planificar el tratamiento de forma individualizada basándose en el riesgo global individual.

8. Bibliografía

- 1 MULLER, C.: "Xantomata, hypercholesterolemia, angina pectoris", *Acta Med Scan Suppl* 1938; 89: 75-84.
- 2 MULLER, C.: "Xantomata, hypercholesterolemia, angina pectoris", *Acta Med Scan Suppl* 1938; 89: 75-84.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

- 3 THANNHAUSER, S.J.; MAGENDANTZ, H.: "The different clinical group of xanthomatous disease: a clinical physiological study of 22 cases", *Ann Intern Med* 1938; 11: 1662-1746.
- 4 KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P.; GORDON, T.; MCNAMARA, P.M.: "Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease", *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
- 5 MARTIN, M.J.; HULLEY, S.B.; BROWNWE, W.S.; KULLER, L.H.; WENTWORTH, D.: "Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implication from a cohort of 361.662 men", *Lancet* 1986; 2:933-939.
- 6 ASSMANN, G.; CULLEN, P.; SCHULTE, H.: "The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years", *Eur Heart J* 1998;19: (Suppl A): 2-11.
- 7 ARONOW, W.S.; AHN, C.: "Correlation of serum lipids with the presence or absence of coronary artery disease in 1793 men and women aged >62 years", *Am J Cardiol* 1994; 73: 702-703.
- 8 BENGTTSSON, C.: "Ischaemic heart disease in women: a study based on a randomized population sample of women with myocardial infarction in Goteborg, Sweden", *Act Med Scand Suppl* 1973; 549: 121-128.
- 9 KLAG, M.J.; FORD, D.E.; MEAD, L.A.; HE, J.; WELTON, P.K.; LIANG, K.Y., *et al*: "Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease", *N Eng J Med* 1993; 328: 313-318.
- 10 NEATON, J.D.; KULLER, L.H.; WENTWORTH, D.; BORHANI, N.O.: "Total and cardiovascular mortality in relation to cigarette smoking, serum cholesterol concentrations, and diastolic blood pressure among black and white males followed up for five years", *Am Heart J* 1984; 108: 759-769.
- 11 GERVÁS, J.; PÉREZ FERNÁNDEZ, M.: "Las hiperlipemias y la prevención primaria de la cardiopatía isquémica", *Med Clin*, 1997;109:549-552.
- 12 WONG, N.D.; CUPPLES, L.A.; OSTFELD, A.M.; LEVY, D.; KANNEL, W.B.: "Risk factors for long term coronary prog-

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

- nosis after initial myocardial infarction: the Framingham heart Study", *Am J Epidemiol* 1989; 130: 469-480.
- 13 ASSMANN, G.; CULLEN, P.; SCHULTE, H.: "The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years", *Eur Heart J* 1998;19: (Suppl A): 2-11.
 - 14 JOSAN, K.; MAJUMDAR, S.R.; MCALISTER, F.A.: "The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials", *CMAJ*, 2008 Feb 26;178(5):576-84
 - 15 DOWN, J.R.; CLEARFIELD, M.; WEIS, S., *et al*: "Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS (Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)", *JAMA* 1998; 279:1615-22
 - 16 SHEPFHERD, J.; COBBE, S.M.; FORD I., *et al*: "Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group", *N Engl J Med* 1995; 33: 1301-7
 - 17 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. "Major outcomes in moderately hypercholesterolemia, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)". *JAMA* 2002; 288:2998-3007
 - 18 SEVER, P.D.; DAHLÖF, B.; POULTRE, N.R., *et al*: "Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome trial- lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial", *Lancet* 2003;361:1149-
 - 19 SEVER, P.S.; DAHLOF, B.; POULTER, N.R., *et al*: "Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial", *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias

- 20 Heart Protection Study Collaborative Group: "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial", *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- 21 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. "Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care", *JAMA* 2002;288:2998-3007.
- 22 Heart Protection Study Collaborative Group: "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial", *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- 23 DeBACKER, C., *et al*: *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
- 24 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). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- 25 GRUNDY, S.M., *et al*: "Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines", *Circulation* 2004; 110:227-239.
- 26 MUÑIZ, J.; JUANE, R.; HERVADA, J.; LÓPEZ RODRÍGUEZ, I.; CASTRO BEIRAS, A.: "Concentraciones séricas de colesterol en la población gallega de 40-69 años de edad", *Clin Invest Arterioscl* 1991; 3: 143-148.
- 27 RODRÍGUEZ, J.C.; CALONGE, S.; BICHARA, G.: "Prevalencia de los factores de riesgo de cardiopatía isquémica en la isla de Lanzarote", *Med. Clin (Barc)* 1993; 101: 45-50.
- 28 MASÍA, R.; PEÑA, A.; MARRUGAT, J.; SALA, J.; PAVESI, M.; COVAS *et al*.: "High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence", *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-715.
- 29 EUROASPIRE II Study Group, *Eur Heart J* 2001;22:554-572.

Capítulo 4. Casos clínicos

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN LAS DISLIPEMIAS

José Manuel Méntrida Rodríguez

Médico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.

Área 8 de Atención Primaria.

Benjamín Herreros Ruíz-Valdepeñas

Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Departamento de Especialidades Médicas. Universidad Europea de Madrid.

Caso clínico 1

Mujer de 42 años. Española de nacimiento. Madre HTA fallecida a los 61 años por hemorragia subaracnoidea secundaria a rotura de aneurisma del polígono de Willis. Tiene como antecedentes HTA de larga evolución en tratamiento con Atenolol 50 mg/día y es fumadora de 20 c/d. Vida sedentaria. Asintomática, salvo cefaleas ocasionales premenstruales que ceden con desketoprofeno trometamol 25 mg (1 ó 2 al día)

Está preocupada por sus cifras de colesterol ya que en su familia (7 hermanos), su padre y dos hermanos varones tienen cifras de TG elevadas (>500 mg/dl) con Colesterol normal-alto (200 – 250 mg/dl). Uno de ellos, el más joven, presentó a los 32 años una trombosis de la vena central de la retina del ojo derecho. Sus dos hermanos controlan sus lípidos con dieta y ejercicio. Su padre de 79 años con atorvastatina cálcica 20 mg/día desde hace varios años.

Exploración física: Talla 162 cm. Peso 68,2 Kg. IMC 26. TAM 123/84 (media de las últimas 3 revisiones). ACP normal. Pulsos periféricos conservados y simétricos. Carótidas rítmicas, simétricas y sin soplos. Fondo de ojo normal.

Análítica: Glucemia 97. Colesterol 264. TG 162. HDLc 70. Creatinina 1,1. MAU/gr Creatinina 12. TSH 6,3. T4 libre 1,3. LDLc 161,6 mg/dl.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias. Casos clínicos

Las preguntas que nos surgen en un caso como este son las siguientes: ¿Cómo podemos ayudar a esta paciente? ¿Qué consejo debemos darle? ¿Debemos implementar algún tipo de tratamiento?

Comentarios

- Existe suficiente evidencia sobre la relación entre la colesterolemia y la cardiopatía isquémica (CI), constituyendo la hipercolesterolemia uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables.
- La asociación de hipercolesterolemia con otros FRCV aumenta de forma significativa la probabilidad de sufrir un evento coronario agudo. La disminución de la concentración plasmática de colesterol hace que disminuyan las tasas de morbimortalidad por CI, tanto en Prevención Primaria como Secundaria.
- La hipercolesterolemia constituye una de las patologías crónicas más frecuentes en Atención Primaria. Su prevalencia es alta en la población española de tal forma que, en personas entre los 35 y 64 años de edad, el 18% presenta una colesterolemia > 250 mg/dl (6,5 mmol/l) y el 57,8% unas cifras > 200 mg/dl (5,2 mmol/l). En las mujeres se produce un incremento de la prevalencia con la edad.
- España presenta unas tasas de mortalidad coronaria consideradas bajas en relación con las de otros países. No obstante, se observa un constante incremento anual de las tasas de morbilidad, con un incremento mayor de la enfermedad coronaria que la cerebrovascular, tanto en hombres como en mujeres, siendo algo mayor en éstas (2% en mujeres frente al 1,8% en varones). Sin embargo, las enfermedades del aparato circulatorio continúan siendo la primera causa de muerte en España, originando casi el 40% de todas las defunciones. La enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular representan el 60% de la morbilidad cardiovascular total.

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias. Casos clínicos

- I El cálculo del riesgo cardiovascular global en los pacientes con dislipemia es el punto clave de las distintas guías para la prevención de la arteriosclerosis. Su objetivo es la detección de los pacientes con alto riesgo cardiovascular en Prevención Primaria. Estos pacientes junto con aquellos que ya presentan algún tipo de enfermedad arteriosclerótica (Prevención Secundaria) son los que mayor beneficio obtienen de la implementación de un tratamiento farmacológico para reducir la morbimortalidad cardiovascular.
- I La Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) a través de su Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) ha venido promocionando desde 1997 hasta 2003 que el cálculo del riesgo cardiovascular se realizara a través de la Ecuación de Framingham (Tablas de Anderson, 1991), tal y como recomendaban los documentos de consenso europeos primero y segundo. Estas tablas estiman el riesgo coronario (riesgo de sufrir un evento coronario en los siguientes 10 años) y su principal crítica se basaba en una sobreestimación del riesgo para la población española, con el consiguiente exceso de tratamientos.
- I En España, con el objeto de paliar esta sobreestimación, aparece en 2003 un estudio que intenta calibrar la ecuación de Framingham para la población española, basado en el Registro de enfermedades coronarias de Gerona (REGICOR), una población de muy bajo riesgo coronario y, en 2004, el estudio DORICA que intenta adaptar la ecuación de Framingham utilizando, como base poblacional, la de registros de otras comunidades españolas con distinto riesgo coronario¹.
- I En el año 2003, aparecen publicados los resultados del Proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) y su inclusión en el consenso del Third Joint Task Force europeo². Este proyecto SCORE diseña unas nuevas tablas de cálculo del riesgo de muerte de causa cardiovascular en los siguientes diez años (coronaria y no coronaria, incluso ictus e insuficiencia cardíaca) basándose en el estudio de cohortes de diversas regiones europeas, entre ellas España, y establece dos zonas de países de distinto riesgo cardiovas-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias. Casos clínicos

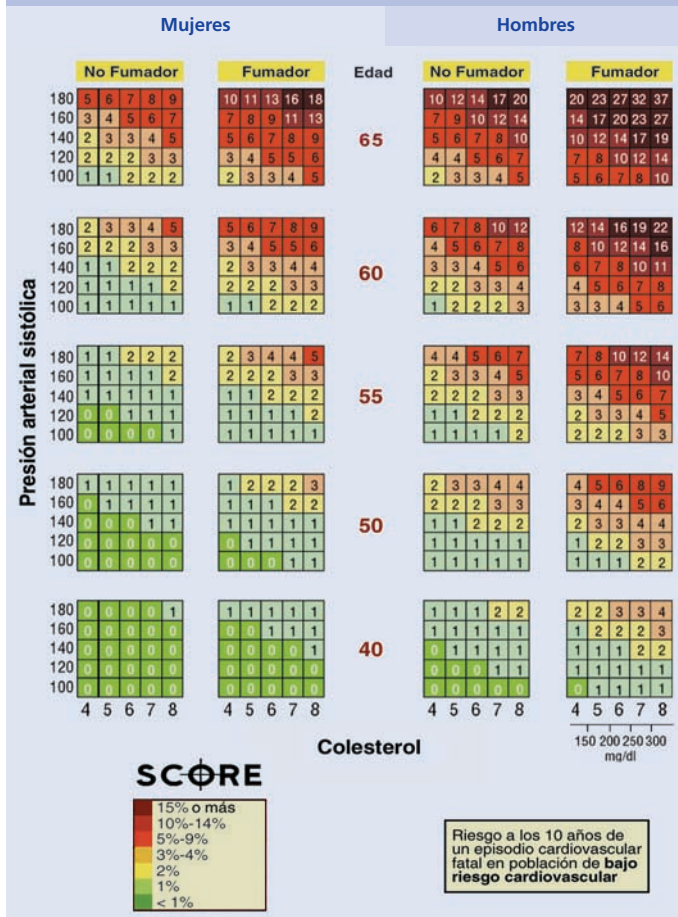
cular. España queda encuadrada en el grupo de bajo riesgo junto a países de su entorno.

- En 2004, el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) adapta a nuestro país el consenso del Third Joint Task Force.
- En Noviembre de 2005, en su última actualización, el PAPPS recomienda el sistema SCORE, para países de bajo riesgo y mediante la determinación del colesterol total, como método de estimación del riesgo cardiovascular para nuestra población realizándose además en 2007 una adaptación al entorno español (Figura 1). Este cambio viene justificado por la obtención de un riesgo más acorde con el de la población española (cohortes provenientes de nuestro país y de otros de nuestro entorno) dado que las tablas basadas en la ecuación de Framingham, utilizan una población estadounidense (de mayor riesgo cardiovascular). Supone, además, una mayor homogeneidad con las recomendaciones terapéuticas de otras sociedades científicas, tanto españolas como europeas y una manera más adecuada de comparar datos y resultados obtenidos^{3,4}.
- Las tablas SCORE estiman el riesgo de muerte cardiovascular a partir de la edad, sexo, cifras de TA, cifras de colesterol total y la presencia, o no, de hábito tabáquico. El cruce de estos datos sitúa la celdilla en la tabla y permite su comparación si algunos de los factores se modifica. Permite, también, una proyección del riesgo a la edad de 60 años con la intención de valorar la implementación de tratamiento farmacológico si esa proyección situara al paciente en zona de alto riesgo.
- Esta proyección no se recomienda para pacientes jóvenes (menores de 60 años) con varios factores de riesgo, que por la edad no son de alto riesgo en ese momento, pero que lo serían a los 60 años. En estos pacientes, debería ponerse énfasis en las medidas no farmacológicas destinadas a eliminar los factores de riesgo modificables.

Nuestra paciente tendría un riesgo estimado leve y tres factores de riesgo modificables (HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo) uno de ellos controlado (HTA).

Prevenção primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias. Casos clínicos

Figura 1.



Hay un aspecto fundamental en el abordaje global de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos, como es nuestro caso, la detección de las lesiones de órganos diana asintomáticas (LO). Las tablas de valoración global del riesgo cardiovascular nombradas anteriormente (Framingham o SCORE) no tienen en cuenta este aspecto. Las guías ESH / ESC 2007 para HTA sí lo consideran (Tabla 1 en página siguiente).

Por tanto, al ser hipertensa nuestra paciente, el uso de las guías ESH / ESC 2007 nos permitiría una evaluación más deta-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias. Casos clínicos

Tabla 1. Guías ESH / ESC 2007 para HTA

	Presión arterial (mmHg)				
Otros FR, LO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto
1-2 FR	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
≥ 3 FR, LO, SM o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

FR: factor de riesgo
LO: lesión subclínica de órganos
SM: síndrome metabólico
CV: cardiovascular

Estratificación del riesgo cardiovascular en cuatro categorías. El riesgo bajo, moderado, alto y muy alto hace referencia al riesgo a 10 años de un episodio cardiovascular mortal o no mortal. El término "adicional" indica que en todas las categorías el riesgo es superior al medio.

llada aún, teniendo en cuenta la posibilidad de LO. Para ello habría que hacerle al menos una microalbuminuria y un ECG o ecocardiograma. En el nuestro caso, en el ECG se observan datos de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), lo que nos confirma que su riesgo no sería por tanto leve sino moderado al poseer LO (si tuviera la PA estuviera mal controlada el riesgo sería al menos alto). Esta valoración realizada por las guías ESH / ESC 2007 coincidirían con la valoración realizada a través de *The forth joint committee 2007* de la ESC, que apunta también la necesidad de considerar otros factores de riesgo cardiovascular que modifican al alza la puntuación SCORE (obesidad, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz,...). En este sentido, y coincidiendo con las tablas ESH / ESC 2007, valorando los antecedentes personales y familiares de la paciente, sus cifras tensionales, la LO y la existencia de al menos 3 FRCV adicionales (HVI, la dislipemia, el tabaquismo y los antecedentes familiares) a la HTA incluiría a la paciente en un riesgo añadido moderado.

Tras esta valoración global de su riesgo cardiovascular, en primer lugar habría que reforzar las medidas de estilo de vida, para procurar bajar la hipercolesterolemia y conseguir la abstinencia del tabaquismo, además de mantener una dieta sin sal y baja en grasas. Según el Nacional Cholesterol Education

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias. Casos clínicos

Program (ATP III) y su posterior actualización (ver el apartado previo) la paciente debería alcanzar un C-LDL < 130 y opcionalmente < 100 , por lo que la posibilidad de alcanzar dichos niveles optimizando la dieta es muy baja. Al tratarse de una paciente de riesgo moderado lo adecuado además sería que dichos niveles se alcanzasen en las próximas semanas. Por todo ello se decide pautar simvastatina (40 mg/día). Por otro lado, al hacer la valoración global del riesgo cardiovascular y no exclusivamente de los lípidos, hay que señalar que el tratamiento hipotensor se debe individualizar en función de las características de cada paciente para buscar protección de los órganos diana. En este sentido, está claramente establecida la conveniencia de uso del bloqueo del SRAA en los pacientes con HVI, con alteración de la función renal o con microalbuminuria como lesión de órgano diana, por lo que se sustituyó el Atenolol por Olmesartan.

Tras el cambio en estilo de vida (ejercicio aeróbico regular, una dieta adecuada y refuerzo conductual para dejar el tabaquismo) y terapéutico, se consigue que la paciente abandone el tabaquismo, la HTA continua controlada (AMPA 120/75) y el LDL-c calculado es de 126 mg/dl. Con el fin de alcanzar el objetivo de LDL-c se decide cambiar a una estatina de mayor potencia terapéutica para evitar dosis máximas de simvastatina por la posibilidad de efectos secundarios. Se pauta por ello atorvastatina cálcica 40 mg/día. A los tres meses la paciente continúa sin fumar, con la HTA controlada y el LCL-c es de 104 mg/dl, por lo que consigue el adecuado control de los factores de riesgo y al valorar a la paciente ahora con el SCORE su riesgo estimado sería bajo ($< 5\%$). Se distancia la siguiente revisión a los 6 meses. A los 12 meses deberá evaluarse nuevamente los datos de HVI, bien a través de ECG y si es posible por ecocardiograma, con la finalidad de valorar el efecto del bloqueo del SRAA sobre la HVI.

Caso clínico 2

Varón de 60 años. Español de nacimiento. Sin antecedentes familiares de ECV. Hipertenso y diabético. Ex-fumador desde hace 15 años tras cuadro hipertensivo asociado a dolor centrotorácico con prue-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias. Casos clínicos

ba de esfuerzo no concluyente y coronariografía normal. Realiza ejercicio moderado habitual (camina deprisa una hora diaria y juega al tenis todos los fines de semana). No sigue una dieta estricta.

Tratamiento habitual: Enalapril 20 mg 1 comp/día (1-0-0). Metformina 850 mg 3 comps/día (1-1-1). Glicazida 80 mg 4,5 comps/día (1,5-1,5-1,5). A.A.S. 150 mg 1 comp/día (0-1-0). Acude a revisión semestral de su proceso.

Exploración física: Talla 150 cm. Peso 80,200 Kg. IMC 35,6. TAM 141/83. ACP normal. Pulsos periféricos conservados y simétricos. Carótidas rítmicas, simétricas y sin soplos. Fondo de ojo normal.

EKG: RS a 64 lpm. No criterios de HVI. Analítica: Glucemia 112. Colesterol total 188. TG 70. HDLc 46. LDLc (calculado) 110 mg/dl. MAU/gr Creatinina 3. HbA1c 5,8. Glucosuria 50. Autocontroles: Glucemias en ayunas < 115 y postprandiales < 140.

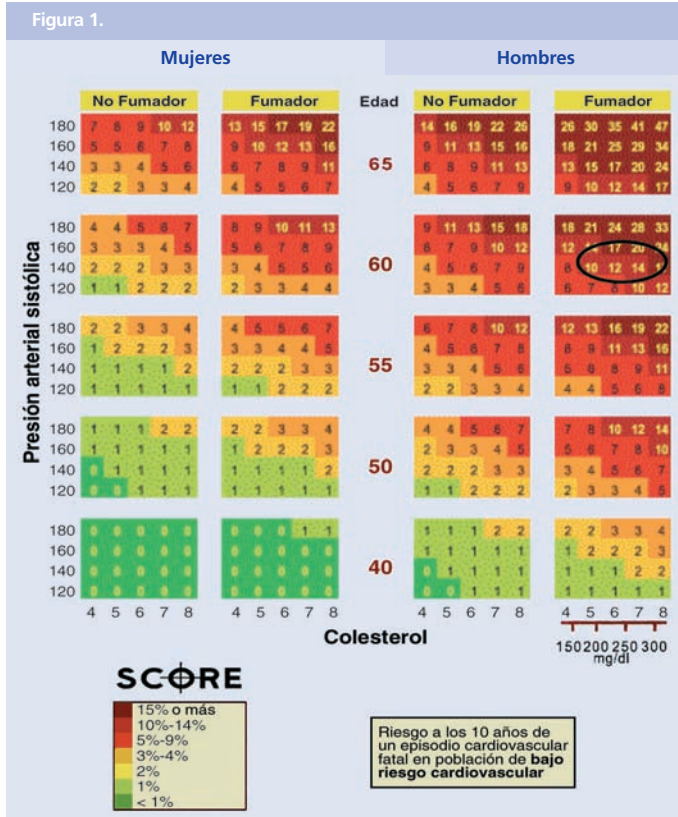
Ante este caso, nos surge la siguiente pregunta ¿Debemos añadir alguna intervención clínica o farmacológica que mejore su cuadro clínico actual?

Comentarios^{5,6}

- I Si realizamos una valoración global del riesgo cardiovascular de este paciente, según el SCORE el riesgo del paciente sería elevado. Se debe señalar por un lado que existiría la cuestión de si se trata de prevención primaria o secundaria al ser diabético, algo aún en discusión. De una manera o de otra, según el Nacional Cholesterol Education Program (ATP III) y su posterior actualización (ver el apartado previo) el paciente debería alcanzar un C-LDL < 70. Según las Guías ESH / ESC 2007 para HTA, al ser diabético y poseer una TAM de 135/78 el riesgo también sería alto, independiente de si posee LO (sería alto si presentara enfermedad CV o renal establecida).
- I Por tanto se trata de un paciente de riesgo alto, obeso con diabetes bien controlada y una HTA y dislipemia mal controladas (el objetivo sería PA <130/80 y LDLc <100). El paciente se compromete a realizar una dieta adecuada para la obesidad y a realizar una hora diaria de deambulaci6n.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias. Casos clínicos

Figura 1.



El paciente ya está con un fármaco que bloquea el SRAA, algo imprescindible al ser diabético. Por ello se añade otro fármaco hipotensor. Se decide pautar amlodipino 5 mg porque los calcioantagonistas dihidropiridínicos son metabólicamente neutros, tienen un buen efecto sobre la PAD y especialmente porque poseen resultados favorables sobre la morbilidad tanto como fármacos de inicio (estudio ASCOT) como con fármaco en combinación inicial (estudio ACCOMPLISH). En cuanto a la dislipemia, de nuevo es preciso bajar el LDLc en poco tiempo y más de un 30%, algo improbable exclusivamente con el estilo de vida, por lo que se pauta atorvastatina cálcica 10 mg.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en las dislipemias. Casos clínicos

- I En la siguiente revisión, el paciente ha adelgazado, presenta IMC de 31,3, TAM 131/75 y LDLc (calculado) 75 mg/dl. Se insiste en la necesidad de que continúe perdiendo peso y se aumenta la dosis del calcio antagonista a 10 mg para disminuir aún más la PA sistólica. Muy concienciado con la pérdida de peso, en la nueva visita el IMC es de 29, TAM 127/74 y el LDLc (calculado) es de 71 mg/dl. Se mantiene el tratamiento pudiéndose al fin distanciarse las visitas.

5. Bibliografía

- 1 MARRUGAT, J.; SOLANAS, P.; D'AGOSTINO, R.; SULLIVAN, L.; ORDOVAS, J.; CORDON, F. *et al*: "Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada", *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
- 2 CONROY, R.M.; PYORALA, K.; FITZGERALD, A.P.; 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.
- 3 SANS, S.; FITZGERALD, A.P.; ROYO, D.; CONROY, R.; GRAHAM, I.: "Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España", *Rev Esp Cardiol* 2007;60:476-85.
- 4 BROTONS, C.; ROYO-BORDONADA, M.A.; ALVAREZ-SALA, L.; ARMARIO, P.; ARTIGAO, R.; CONTHE, P. *et al*: "Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular", *Clin Invest Arterioscler* 2005;17:19-33.
- 5 TASK FORCE MEMBERS; GRAHAM, I.; ATAR, D.; BORCH-JOHNSEN, K.; BOYSEN, G.; BURELL, G. *et al*: "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)", *Eur Heart J* 2007 ;28:2375-414.
- 6 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: "ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension", *J Hypertens*, 2007 Sep;25(9):1751-62.

Capítulo 5

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN LA DIABETES MELLITUS

Francisca Almodóvar Ruiz

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) incluye un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia producida por el déficit absoluto ó relativo de insulina y/o la resistencia a la acción de la misma.

En la actualidad se clasifica¹ en: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional y otros tipos específicos de diabetes. La DM tipo 2 es la más frecuente y representa el 90% de todos los casos de diabetes, su prevalencia en población general es del 10%².

La diabetes incrementa el riesgo cardiovascular, sobre todo, la DM tipo 2, con una tasa de mortalidad del 80%, que corresponde en un 75% a cardiopatía coronaria y en un 25% a enfermedad cerebrovascular y vasculopatía periférica.

2. Mecanismos etiopatogénicos de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus

El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la DM viene determinado por la mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA), dislipidemias y obesidad, así como por la hiperglucemia per se, éstos son considerados los factores de riesgo clásicos³. Ultimamente se están estudiando otros factores considerados no clásicos⁴ que son: la resistencia a la insulina, la dis-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus

función endotelial con alteraciones del lecho vascular, las alteraciones de la fibrinólisis, el estado protrombótico e inflamatorio, la microalbuminuria y la hiperhomocisteinemia.

2.1. HTA

En población diabética presenta una prevalencia del 40-55%⁵. En la DM tipo 1 se relaciona con la nefropatía diabética y en la DM tipo 2 está peor definida, aunque la asociación entre HTA y resistencia insulínica es clara en sujetos obesos. Cifras de tensión arterial por encima de 130/80 mmHg se consideran de riesgo, de manera que el tratamiento intensivo de la HTA para conseguir niveles menor de 130/80 mmHg reduce significativamente las complicaciones diabéticas en un 24 %, las muertes relacionadas con la diabetes en un 32%, los ictus en un 44%, la insuficiencia cardíaca en un 56% y las complicaciones microvasculares en un 37%.

2.2. Dislipidemia

En población diabética presenta una prevalencia del 40-60%. La dislipidemia diabética se caracteriza por la hipertrigliceridemia, la disminución de HDLc, el aumento de los ácidos grasos libres, el aumento de la apoproteína B y el aumento leve-moderado de LDLc, con predominio de partículas LDLc pequeñas y densas, susceptibles de oxidación y potencialmente más aterogénicas⁶. El objetivo primario es LDLc menor de 100 mg/dl. El tratamiento intensivo de la dislipidemia reduce las muertes cardiovasculares en un 17-50%, los episodios coronarios en un 24-40% y los ictus en un 27-40%.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus

2.3. Obesidad

El 80% de los pacientes con DM tipo 2 son obesos. El tejido adiposo es un órgano endocrino que sintetiza algunas moléculas como la leptina, adiponectina, resistina, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interleuquina 6 (IL-6)⁷. La IL6 puede inducir la expresión endotelial de algunas citoquinas favoreciendo la disfunción endotelial. El TNF- α estimula la lipólisis y la adhesión de monocitos al endotelio, además inhibe la producción de óxido nítrico endotelial e interfiere en la acción de la insulina por efecto en la fosforilación de su receptor periférico.

2.4. Hiperglucemia

La hiperglucemia, per se, es un factor de riesgo de la enfermedad micro y macrovascular al producir modificaciones lipoproteicas, alteraciones en la función plaquetaria, disfunción endotelial y un estado de hipercoagulabilidad que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un buen marcador continuo de riesgo de enfermedad cardiovascular. El objetivo de control es HbA1C menor de 7%.

Estudios epidemiológicos apoyan que el control glucémico intensivo reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). En DM 1 tipo el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)⁸ ha demostrado que la terapia intensiva de insulina, reduce el riesgo de ECV un 42% (CI 9-63), $p=0,02$, y el riesgo de IAM no fatal, ACVA ó muerte de causa cardiovascular un 57% (CI 12-79), $p=0,02$.

En DM tipo 2 el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁹, no encontró efectos significativos de la reducción de los niveles de glucemia sobre las complicaciones cardiovasculares, aunque el análisis epidemiológico mostró una relación continua entre el riesgo de ECV y la glucosa, de forma que por cada punto de reducción de HbA1c, se reducía un 21% las muertes

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus

relacionadas con DM y un 14% la incidencia de IAM. No se observó dintel glucémico por encima del normal (HbA1c 6,0%) para la aparición de dichas complicaciones.

3. Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus

La alta prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes produce una situación de alta morbi-mortalidad, por lo que debe ser abordados de forma global, como situación de riesgo equivalente a la prevención secundaria.

Los objetivos terapéuticos según las recomendaciones de la ADA¹ (American Diabetes Association) son: HbA1C menor de 7%. Glucemia preprandial entre 90-130 mg/dl y glucemia postprandial menor de 180 mg/dl. Tensión Arterial (TA) menor de 130/80 mmHg. Perfil Lipídico con LDLc menor de 100mg/dl, HDLc mayor de 40 mg/dl en varones y mayor de 50 mg/dl en mujeres, y Triglicéridos menor de 150 mg/dl.

Para conseguir los objetivos establecidos previamente se recomienda la realización de programas de asesoramiento para abandono de hábito tabáquico; la prescripción de agentes antiagregante tipo ácido acetil salicílico a dosis entre 75-162 mg/día, sobre todo en paciente diabéticos mayores de 40 años y/o con otros factores de riesgo cardiovascular asociados y la optimización de control de la tensión arterial, el perfil lipídico, la obesidad y la glucemia.

3.1. Control glucémico

En la DM tipo 1 se recomienda la terapia intensiva de insulina subcutánea discontinua (tres ó más dosis de insulina) ó continua (bomba de insulina). Las pautas están basadas en la administración de insulina que simule la secreción basal, junto a insulinas

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus

rápidas para controlar las glucemias postprandiales. El tratamiento insulínico se acompaña de una terapia nutricional adecuada con dietas isocalóricas sin azúcares solubles, de ejercicio aeróbico moderado y de autocontrol con glucemias capilares diarias (un mínimo de cuatro controles de glucemia capilar al día). En la actualidad se disponen de diferente tipos de insulina: Análogo rápido; insulina rápida humana; insulina intermedia; análogo basal y mezclas.

En la DM tipo 2 se recomienda la terapia nutricional con una dieta hipocalórica equilibrada sin azúcares solubles (en pacientes con sobrepeso ó obesidad) para conseguir un índice de masa corporal normal (18,5-25), junto al ejercicio aeróbico moderado, el autoanálisis de glucemia capilar y la terapia farmacológica con metformina. Existen cuatro grupos de fármacos antidiabéticos orales que son: *Los Secretagogos de insulina*: Sulfonilureas y Meglitinidas. *Los Fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina*: Biguanidas (A nivel hepático) y Glitazonas (A nivel de tejidos periféricos), *los Inhibidores de las glucosidasas intestinales*: Acarbosa y Miglitol y *las Incretinas*. Durante la evolución de la DM tipo 2 se produce una disminución progresiva de la secreción de la insulina y de la sensibilidad a la misma, independiente del tratamiento recibido, el control metabólico se deteriora y es necesaria la modificación continua del tratamiento mediante la combinación de fármacos y/o insulina.

El tratamiento previo pretende obtener los siguientes objetivos terapéuticos: HbA1C menor de 7%. Glucemia preprandial entre 90-130 mg/dl y glucemia postprandial menor de 180 mg/dl.

3.2. Control lipídico

El objetivo primario es mantener LDLc menor de 100 mg/dl, y en los casos con muy alto riesgo cardiovascular (enfermedad cardiovascular clínica ó subclínica, nefropatía, asociación con múltiples factores de riesgo) el objetivo será LDLc menor de 70 mg/dl.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus

Otros objetivos secundarios son : HDLc mayor de 40 mg/dl en varones y mayor de 50 mg/dl en mujeres, y Triglicéridos menor de 150 mg/dl.

El tratamiento se inicia con los cambios en el estilo de vida y el control de la glucemia, si tras estos cambios no se consigue dicho objetivo primario está indicado iniciar el tratamiento farmacológico con estatinas y en caso necesario asociar un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol.

En algunos casos con hipertriglicéridemia superior a 200 mg/dl se debe considerar el uso de fibratos en monoterapia ó en asociación con estatinas.

3.3. Control de tensión arterial

El objetivo de control debe ser TA menor de 130/80 mmHg o menor de 125/75 mmHg si hay neuropatía diabética con macroalbuminuria o insuficiencia renal. Junto a las medidas no farmacológicas de cambios en el estilo de vida, los pacientes diabéticos con HTA, deben incluir en su tratamiento un IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) ó un ARA2 (antagonistas de los receptores de la angiotensina II), si no se consigue control óptimo se añadirá otro fármaco en función del perfil de paciente, según se aconseja en las guías ESH / ESC 2007.

En pacientes con DM tipo 1, HTA y algún grado de albuminuria los IECAS han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía.

En pacientes con DM tipo 2, HTA y microalbuminuria tanto los IECAS como los ARA2 han demostrado retrasar la progresión a macroalbuminuria.

En pacientes con DM tipo 2, HTA, macroalbuminuria e insuficiencia renal los ARA2 han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía.

En pacientes con angina el tratamiento de inicio debe ser con fármacos betabloqueantes.

4. Conclusiones

Los pacientes diabéticos deben ser considerados como individuos de alto riesgo cardiovascular y tributarios de una intervención enérgica¹⁰ para conseguir HbA1C menor de 7%, glucemia preprandial entre 90-130 mg/dl, glucemia postprandial menor de 180 mg/dl, TA menor de 130/80 mmHg, LDLc menor de 100mg/dl, HDLc mayor de 40 en varones y mayor de 50 mg/dl en mujeres, y Triglicéridos <150 mg/dl. También es fundamental controlar el sobrepeso, abandonar el hábito tabáquico y utilizar antiagregantes plaquetarios.

5. Bibliografía

- 1 American Diabetes Association: "Standards of medical care in Diabetes-2007", *Diabetes care* 2007;30:S4-S40.
- 2 ALBERTI, KGMM.; ZIMMET, P.Z: "For the World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications", *Diabetic Med* 1998;15:539-553.
- 3 FONSECA, V.A.: "Risk factors for coronary heart disease in diabetes", *Ann Intern Med* 2000;133:154-156.
- 4 FONSECA, V.A.; DESOUZA, C.; ASANAI, S., et al: "Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes", *Endocr Rev* 2004;25: 153-175.
- 5 SIMONSON, D.C.: "Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patient", *Diabetes Care* 1988;11:821-827.
- 6 WITZTUM, J.L. y STEINBERG, D.: "Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis", *J Clin Invest* 1991;38: 1785-1792.
- 7 ROVIRA, A. y GONZALO, M.A.: "Diabetes: Riesgo cardiovascular y nuevos tratamientos", en *Aterotrombosis*, Madrid, Edita Línea de Comunicación 2004.p.167-181.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus

- 8 DCCT/EDIC. "Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes", *NEJM* 2005;353:2643-2653.
- 9 STRATTON, I.: "Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type diabetes (UKPDS 35): prospective observational study", *BMJ* 2000;321:405-412.
- 10 ASCASO, J.F.: Recomendaciones del grupo de trabajo "Diabetes Mellitus y Enfermedad cardiovascular" de la Sociedad Española de Diabetes 2006, en *Diabetes Mellitus y enfermedad cardiovascular*, Madrid, Ediciones Mayo 2007, p.101-114.

Capítulo 5. Casos clínicos

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN LA DIABETES MELLITUS

Rafael Llanes de Torres

Médico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.

Área 8 de Atención Primaria.

Caso clínico 1

Mujer de 45 años que acude por primera vez a consulta médica en el Centro de Salud solicitando una analítica de control por aumento de peso, según ella “inexplicable”, porque “no come tanto para lo gorda que está”.

En la anamnesis se detectan una madre diabética tipo 2 desde los 55 años, fallecida de cáncer de colon a los 67, y un padre hipertenso de 76 años al que recientemente le han dicho que “tenía algo de azúcar”. No hay antecedentes personales de interés (no alergias, no antecedentes quirúrgicos, no hábitos tóxicos, no consumo de fármacos). La exploración física inicial no muestra hallazgos, salvo un peso de 82 kg, y una talla de 1,58 m, con un índice de masa corporal (IMC): 32,43 kg/m². Se le solicita una analítica general con perfil tiroideo, con todos los parámetros dentro de la normalidad, excepto una glucemia basal: 118 mg/dl, que se repite en una segunda ocasión, con cifra de 121 mg/dl. De acuerdo con la paciente, muy preocupada por “el azúcar”, se le practica un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), con resultado a las dos horas de 174 mg/dl, confirmada en una segunda determinación (167 mg/dl), por lo que se la diagnostica de intolerancia a la glucosa, se realizan recomendaciones dietéticas y de ejercicio y se deriva a consulta de enfermería.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

A lo largo de un año se realizan cinco consultas programadas de enfermería, de unos quince minutos, en las que se informa en detalle sobre factores de riesgo cardiovascular y estilos de vida cardiosaludables, promoviendo el ejercicio físico, y se entrega material escrito. Tras el primer año se realiza una revisión médica en la que se detecta un peso de 76,5 kg, una GB de 115 mg/dl, y una TTOG de 165 mg/dl. La paciente comunica que ha ido a un centro privado, donde el endocrino le ha prescrito “unas pastillas” (metformina) que ha comenzado a tomar.

A lo largo del siguiente año, la paciente acude de forma irregular a la consulta de enfermería, y en el siguiente control médico anual muestra peso: 83 kg, glucemia basal: 141 mg/dl, y nos indica que está haciendo mal la dieta, que hace meses que ha abandonado “las pastillas”, y que no tiene tiempo para hacer ejercicio. Se confirman las cifras de glucemia, se le diagnostica diabetes, se le insiste en las medidas higiénico-dietéticas y se reinicia el tratamiento con metformina.

Cuestiones planteadas: ¿La dieta y el ejercicio son eficaces para la prevención de la diabetes? En un paciente de alto riesgo diabético, ¿se deberían prescribir fármacos?

Comentarios

- I La diabetes es una enfermedad definida por cifras anormales de glucemia basal o posprandial, y que presenta una estrecha asociación con la enfermedad cardiovascular: hasta el 80% de los diabéticos tipo 2 desarrollarán y probablemente fallecerán de complicaciones macrovasculares de su enfermedad¹. Así pues, la primera medida de prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes es la propia prevención de la diabetes, en particular la tipo 2, sobre la que se han realizado múltiples estudios².
- I Un reciente metaanálisis³ concluye que tanto las intervenciones para la modificación de estilos de vida, como las farmacológicas, pueden reducir la progresión a diabetes de

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

los pacientes con intolerancia hidrocarbonada. Sin embargo, aún no hay ningún fármaco aprobado con esa indicación, aunque se han probado metformina, acarbosa, orlistat y glitazonas, entre otros.

- I El estudio DPS⁴ demostró que una intervención intensiva para conseguir cambios de estilo de vida tenía una gran capacidad de reducción de la incidencia de diabetes en población de riesgo. Y, lo que *a priori* era más incierto, que ese efecto se mantenía en el tiempo⁵. Sin embargo, en nuestro entorno es muy significativa la experiencia del estudio ITG⁶, en el que, tras un discreto éxito inicial, la intervención educativa fue ineficaz a partir del segundo año en la disminución de la progresión a diabetes.
- I Pacientes e intervenciones como las descritas en el caso abundan en nuestro medio. Las posibilidades de prevenir con éxito el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular probablemente pasan por un aumento de recursos, y una mayor motivación y capacitación de los profesionales. Es necesaria no sólo la prescripción dietética –que, aunque deficiente, se suele hacer sistemáticamente–, sino en la de ejercicio, mucho más descuidada, y cuyos beneficios metabólicos están ampliamente demostrados en la diabetes⁷, incluso cuando no produzca pérdida de peso⁸.

Caso clínico 2

Varón al que se diagnosticó de diabetes tipo 2 y dislipemia a los 49 años. Había sido muy deportista en su juventud, aunque había descuidado totalmente el hábito hacía más de veinte años. A raíz del diagnóstico abandonó el hábito tabáquico, comenzó un intenso programa de ejercicio físico, acompañado de algunas medidas dietéticas, y presentó excelente control metabólico en los tres años siguientes. El cuarto año se realiza una revisión médica en la que se encuentra asintomático, normotenso con

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

normopeso, y con exploración física sin hallazgos, y en la analítica se detecta GB: 156 mg/dl y hemoglobina glicosilada (HbA1c): 8,0%. Colesterol: 215 mg/dl. Triglicéridos: 165 mg/dl. HDL-col: 48 mg/dl. LDL-col: 134, por lo que se le añade tratamiento farmacológico con metformina en dosis crecientes hasta 850 mg tres veces al día. En los siguientes controles mantiene cifras de GB en torno a 125 y de HbA1c por debajo del 7%. Las cifras de colesterol se mantienen en el mismo rango.

En la actualidad tiene 57 años, ha disminuido la actividad física, ha retomado el hábito tabáquico, ha engordado discretamente (IMC: 26,8), tiene cifras límite de tensión arterial (media de tres determinaciones: 138/86 mmHg) y presenta una nueva determinación de HbA1c de 7,9%, por lo que se le da una hoja con una dieta sosa hipocalórica diabética y se decide añadir al tratamiento glipizida 1-0-1.

En la revisión médica realizada seis meses después, la HbA1c ha bajado hasta 7,1%, pero el paciente ha dejado de tomar las “pastillas nuevas” porque quince días antes sufrió una hipoglucemia nocturna grave que requirió valoración hospitalaria. Se le insiste en que tome la glipizida, cambiándole la pauta a 1-1-0. El paciente se marcha de la consulta disgustado, aunque diciendo que se va a tomar el tratamiento.

Cuestiones planteadas: ¿El control de la glucemia previene las complicaciones cardiovasculares en el diabético? ¿De qué depende la efectividad del tratamiento del diabético?

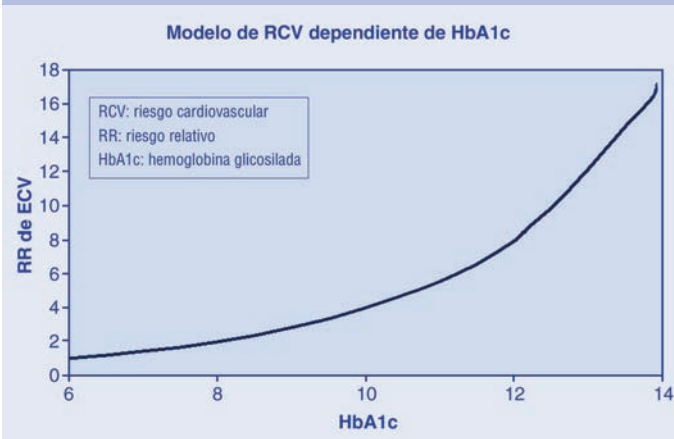
Comentarios

- I Un metaanálisis reciente⁹ confirma la reducción de las complicaciones diabéticas mediante el control glucémico, de forma clara para los diabéticos tipo 1, con rangos muy favorables de riesgo relativo para la intervención (0,26-0,56). En el caso de los diabéticos tipo 2 estas cifras son más modestas (0,73-0,91) y nos indican que, a pesar del esfuerzo investigador de las últimas dos décadas, no se ha con-

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

seguido demostrar plenamente el papel de la HbA1c como factor de riesgo continuo y progresivo (figura 1). Aunque un estudio poblacional europeo apoya esta hipótesis¹⁰, el extenso estudio UKPDS¹¹ sólo consiguió demostrarlo en una fracción de pacientes obesos tratados con metformina¹², pero no en el resto¹³. Algunos autores han propuesto como explicación que o bien la hiperglucemia actúa más como marcador que como causa, o bien que los tratamientos hipoglucemiantes provocan más daño que el potencial beneficio asociado al descenso de la glucemia¹⁴.

Figura 1. HbA1c como predictor de riesgo cardiovascular

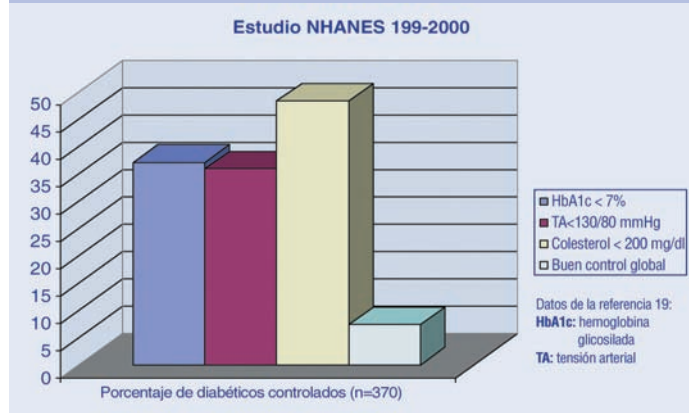


- En el caso que nos ocupa, se trata de un sujeto que presenta sin duda un riesgo cardiovascular alto y creciente. Por un lado, las intervenciones terapéuticas no deben basarse, como veremos, en el control glucémico de forma exclusiva, pues se descuidan el resto de aspectos de control¹⁵, como es el caso. Por otro lado, podemos suponer pobres resultados futuros del tratamiento hipoglucemiante en este paciente, porque ya se ha producido el fracaso terapéutico secundario que predice el UKPDS¹⁶, y -tras el grave efecto secundario- cabe esperar una mala adherencia terapéutica.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

■ Efectivamente, el “incumplimiento” por parte del paciente es probablemente la principal causa de los resultados insuficientes de nuestras intervenciones. Aunque no la única. Se ha postulado que la efectividad viene definida por la ecuación: eficacia x diagnóstico x buena práctica x cumplimiento x cobertura, por lo que deberíamos estar atentos a los cinco parámetros¹⁷. Algún autor, sin embargo, ha propuesto como única solución realista la de plantearse unos objetivos terapéuticos menos ambiciosos¹⁸. Y es que, desde luego, resulta desalentador comprobar los ínfimos niveles de control global óptimo (al menos glucemia, colesterol y tensión en rangos deseados), que solemos conseguir¹⁹ (figura 2).

Figura 2. Control de los diabéticos estadounidenses no institucionalizados en un estudio de base poblacional



Por todo ello, aparte del control glucémico, en busca de un control más global del riesgo cardiovascular del paciente se deberían reforzar los objetivos de control tensional y lipídico (ambos parámetros están fuera de objetivos) a través de medidas farmacológicas (de estilo de vida) y de medidas no farmacológicas (un ARA-II o IECA para controlar la presión arterial y una estatina si es necesario para alcanzar una LDL-col < de 70 mg/dl), pero estos aspectos se discutirán en otros capítulos.

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

Caso clínico 3

Varón de 57 años diabético desde hace seis con buen control glucémico con glibenclamida 5 mg, 1-1-1. Fumador de una cajetilla diaria desde los 18 años; hipertensión arterial esencial ligera diagnosticada hace tres años y tratada en la actualidad con enalapril 20, 1-0-0; hipercolesterolemia diagnosticada hace seis años y para la que se inició tratamiento con estatinas, pero tuvo mediocre tolerancia digestiva y elevación de los valores de creatín-fosfoquinasa (CPK) a más del doble del límite normal, por lo que se suspendió el tratamiento y el paciente ha sido reacio a tomar fármacos de otra familia. Igualmente, se le pautó ácido acetilsalicílico, 100 mg diarios, que el paciente abandonó a la vez que la estatina por los síntomas digestivos, y preocupado por tener antecedentes de gastritis desde la juventud y posible úlcus péptico no confirmado para el que suele tomar omeprazol a demanda.

Acude a la consulta de su médico de familia por cefalea occipital de predominio vespertino y frecuencia casi diaria desde hace tres meses, coincidiendo con dificultades laborales. Aporta una analítica de empresa realizada hace veinte días y en la que muestra glucemia basal 108 mg/dl, creatinina: 1 mg/dl, colesterol: 295 mg/dl, triglicéridos: 140 mg/dl, HDL-col: 42 mg/dl, LDL-col: 224 mg/dl; transaminasas, hemograma y sistemático de orina sin hallazgos. Comprobamos que el paciente apenas viene a consulta: suele mandar a su mujer a recoger las recetas y los resultados de la analítica anual que le pautamos. Se revisa la última analítica disponible en consulta, de hace cinco meses, y se encuentran hallazgos similares, con HbA1c: 6,9%.

Aprovechando que la visita se produce en un día sin excesiva demanda, hacemos una cuidadosa exploración física: buena coloración de piel y mucosas, bien hidratado y perfundido; fondo de ojo compatible con retinopatía hipertensiva grado I; ligero dolorimiento la palpación laterocervical bilateral y a la movilidad pasiva del cuello; auscultación cardiaca rítmica a 78 latidos por minuto, sin soplos; auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado; abdomen depresible, no doloroso,

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

sin megalias; extremidades inferiores sin edemas ni signos de insuficiencia venosa y con pulsos pedios conservados simétricos. Sensibilidad táctil y vibratoria conservadas y reflejos cutá-neoplantares flexores. Tensión arterial: 146/92 mmHg. Talla: 1,72 m. Peso: 71 kg. Se diagnostica al paciente de cefalea tensio-nal y posible artrosis cervical, se le pauta tratamiento con ibuprofeno y diazepam nocturno y se acuerda con él emitir una breve baja laboral. Se aprovecha para insistirle en la necesidad de abandonar el hábito tabáquico y de utilizar algún fármaco hipolipemiente. Y se le cita para reevaluar necesidad de cambio de antihipertensivo y valorar el alta laboral.

El día de la cita acude su esposa a informarnos que el paciente está ingresado tras haber sufrido un infarto agudo de miocardio.

Cuestiones planteadas: ¿Es suficiente el control de la glucemia? ¿Cuáles son las recomendaciones prevención cardiovascular primaria en el paciente diabético? ¿Cuál es el riesgo cardiovascular (RCV) de un paciente diabético?

Comentarios

- I Se trata de un paciente diabético con buen control glucémico, pero con una fuerte presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y que termina sufriendo una complicación grave. En el control de la diabetes no es suficiente el control de la glucemia, sino que es fundamental el abordaje conjunto de los FRCV (ver tabla 1).
- I Los beneficios del tratamiento cardiovascular global del paciente diabético han sido sólidamente demostrado por el estudio Steno-2²⁰, pero eran conocidos previamente. Por ejemplo, uno de los brazos del estudio UKPDS²¹ ya probó que el control estricto de la tensión arterial -tanto con captopril como con atenolol como primer escalón- reduce las complicaciones fatales, las complicaciones no fatales, la morbilidad y el deterioro de la visión. Efectivamente, el control de la tensión arterial es uno de los aspectos más

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

Tabla 1. Objetivos terapéuticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes	
Control glucémico	
· Hemoglobina glicosilada	< 7,0 % (<6,0 % individualizadamente)
· Glucemia preprandrial	90-130 mg/dl
· Glucemia posprandrial	< 180 mg/dl
Control lipídico	
· LDL-colesterol	< 100 mg/dl (<70 mg/dl si hay ECV)
· Triglicéridos	< 150 mg/dl
· HDL-colesterol	> 40 mg/dl
Control de la tensión arterial	<130/80 mm/Hg
Tabaco	No
Peso	En obesos, reducir peso al menos 5-7 %
Ejercicio físico aeróbico regular	> 150 minutos/semana (30 minutos/día) 50-70% de la FCM Mínimo: 3 veces/semana
Antiagregantes	En > 40 años sin contraindicaciones Considerarla en >30 años y alto RCV

Datos de la referencia 15. ECV: enfermedad cerebrovascular, IMC: índice de masa corporal, FCM: frecuencia cardíaca máxima (220-edad), RCV: riesgo cardiovascular.

críticos en el manejo del diabético. Hay que señalar que se va imponiendo en las guías el uso inicial de bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECAS o ARA-II) y cifras objetivo por debajo de 130/80 mmHg¹, aunque hay autores que sostienen que hay más evidencia para apoyar el límite tradicional de 140/90²². Los diuréticos, betabloqueantes y calcioantagonistas han demostrado también beneficios y pueden usarse como terapia combinada¹⁵, pero sin olvidar que de inicio se debe partir de un IECA o de un ARA-II como terapia inicial en ausencia o en presencia de microalbuminuria o de proteinuria. Además del efecto protector renal de IECAs y ARA-II, no se deben olvidar los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado de diuréticos y betabloqueantes.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

- Por otro lado, el estudio CARDS²³ demostró la eficacia del uso de estatinas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en diabéticos, incluso con niveles normales de LDL-colesterol, por lo que se ha propuesto el uso generalizado de estatinas en los diabéticos sin enfermedad cardiovascular conocida. Algo polémico²⁴, no sólo porque el citado ensayo no consiguió demostrar reducción de mortalidad total, sino porque la bibliografía médica muestra resultados contradictorios. En 3,6 años de seguimiento el estudio CARDS se interrumpió prematuramente y no tenía poder suficiente para este endpoint, sin olvidar además que la mortalidad total era un objetivo secundario del estudio. Los resultados del estudio CARDS tienen gran trascendencia porque desafían las actuales recomendaciones sobre tratamiento hipolipemiante en pacientes con DM2 y los hallazgos son congruentes con los de los estudios HPS y ASCOT-LLA, aunque en el CARDS el efecto es mayor. Los beneficios se observaron ya en el primer año y son significativos a los 2 años. La falta de heterogeneidad del efecto respecto a los factores de riesgo basales sugiere que el beneficio puede extenderse a los pacientes con DM2 sin esas condiciones de riesgo. Por todo ello se debe considerar la importancia del estudio CARDS más allá de que no fuera significativa la cifra de mortalidad total. Especialmente significativo es el más reciente estudio ASPEN²⁵, en el que el descenso en diabéticos de los niveles de colesterol, con atorvastatina, hasta niveles inferiores a los recomendados no consiguió demostrar beneficios en prevención primaria ni secundaria. En estos resultados negativos parece haber influido el diseño del estudio (inicialmente era un estudio de prevención secundaria en diabéticos pero posteriormente se permitió que se incluyeran también pacientes de prevención primaria) y los cambios en las pautas de tratamiento de la dislipemia durante el estudio (al publicarse las guías del NCEP ATP III se cambió el protocolo). Sólo una parte de los pacientes del estudio ASPEN de prevención primaria siguieron la pauta de tra-

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

tamiento del diseño original pero los resultados que se muestran son los obtenidos al analizar el total de pacientes. El resultado del objetivo primario no fue significativo pero los resultados con atorvastatina 10 mg fueron mejores que con placebo, con una reducción del riesgo relativo del 10%.

- Los beneficios de la interrupción del hábito tabáquico están ampliamente demostrados, en los diabéticos son al menos tan altos como en la población general²⁶, y la intervención selectiva sobre estos pacientes desde la atención primaria consigue buenos resultados²⁷.
- El uso de aspirina, por último, que este paciente rechazó, está avalado por los beneficios demostrados tanto en población general con riesgo cardiovascular²⁸, como en diabéticos²⁹. El riesgo de sangrado gastrointestinal ha provocado debate sobre su uso poblacional^{30,31}, por lo que se recomienda limitar su dosis a 75-162 mg/día en población con riesgo cardiovascular anual de al menos el 1%¹.
- Como pregunta final nos cabe preguntar cuál era, a priori, el RCV del paciente. En este sentido, ya sabemos que la diabetes aumenta la morbimortalidad cardiovascular³², pero está muy vivo el debate sobre si es un “equivalente cardiovascular”, como sugieren los datos publicados por Haffner³³, en los que la mortalidad de una cohorte de diabéticos finlandeses es mayor que la de pacientes no diabéticos con un infarto previo. Estos resultados se han mantenido en un seguimiento posterior de esa población³⁴. Sin embargo, en otra cohorte de diabéticos³⁵, comparados con los pacientes con un infarto de miocardio previo, se ha observado un riesgo menor de muerte por todas las causas, mortalidad cardiovascular e ingreso hospitalario por infarto de miocardio. A pesar de ello, el consenso ATP-III³⁶ ha definido la prevención en el paciente diabético como secundaria. Opción que han seguido también los autores de algunas tablas de riesgo cardiovascular, como la Score³⁷, aunque no había suficientes pacientes diabéticos en la población en la que se basa para obtener conclusión alguna.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

- Probablemente en diabéticos de larga evolución y con múltiples FRCV podamos considerar la prevención como “secundaria” y en los más recientes debamos cuantificar el riesgo mediante alguna versión calibrada de la tabla de Framingham, como la de Grundy³⁸, la de Marrugat³⁹, la “UKPDS Risk Engine” (disponible en <http://www.dtu.ox.ac.uk>), aplicables en todos los diabéticos, o la tabla de la ESH-ESC para paciente hipertensos⁴⁰. Las estimaciones de riesgo coronario a diez años obtenidas por estos métodos en este paciente ofrecerían unos resultados de 35% (Grundy), 20% (Marrugat) y 35,2% (UKPDS). No es éste el espacio para discutir el uso de unas u otras tablas, que difieren al utilizar riesgo coronario global (por ejemplo, Marrugat, que además utiliza datos del registro poblacional de infartos de Gerona, REGICOR), el riesgo coronario restringido (por ejemplo, Grundy, que excluye las anginas estables y supone unos 2/3 del riesgo coronario total), o el riesgo cardiovascular total (que incluye la enfermedad cerebrovascular y supone unos 4/3 del riesgo coronario total)... En cualquier caso, el paciente presentaba *a priori* un riesgo alto.

Bibliografía

- 1 BUSE, J.B.; GINSBERG, H.N.; BAKRIS, G.L. *et al.*: “Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association”. *Circulation* 2007; 115(1):114-26.
- 2 LLANES DE TORRES, R.; ARRIETA, F.; MORA NAVARRO, G.: “Prediabetes en atención primaria: diagnóstico... ¿y tratamiento?”, *Aten Primaria* 2006; 37(7): 400-406.
- 3 GILLIES, C.L.; ABRAMS, K.R.; LAMBERT, P.C. *et al.*: “Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis”, *BMJ* 2007; 334: 299.

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus.
Casos clínicos

- 4 TUOMILEHTO, J.; LINDSTROM, J.; ERIKSSON, J.G. *et al.*: "Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance", *N Engl J Med*, 2001;344:1343-50.
- 5 LINDSTROM, J.; ILANNE-PARIKKA, P.; PELTONEN, M. *et al.*: "Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study", *Lancet*, 2006; 368:1673-9.
- 6 COSTA, B.; PIÑOL, J.L.; MARTÍN, F. *et al.*: "Incidencia significativa de la diabetes tipo 2 en la población española de alto riesgo. Resultados del Estudio ITG (2)", *Med Clin (Barc)*, 2002;118:287-93.
- 7 SIGAL, R.J.; KENNY, G.P.; WASSERMAN, D.H. *et al.*: "Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association", *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1433-38.
- 8 THOMAS, D.E.; ELLIOTT, E.J.; NAUGHTON, G.A.: "Ejercicios para la diabetes mellitus tipo 2" (revisión Cochrane traducida), en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 9 STETTLER, C.; ALLEMANN, S.; JUNI, P. *et al.*: "Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials", *Am Heart J*. 2006;152(1):27-38.
- 10 KHAW, K.T.; WAREHAM, N.; LUBEN, R. *et al.*: "Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk)", *BMJ* 2001;322(7277):15-8.
- 11 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)". *Lancet*, 1998;352(9131):837-53.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

- 12 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)", *Lancet*, 1998;352(9131):854-65.
- 13 McCORMACK, J.; GREENHALGH, T.: "Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. United Kingdom prospective diabetes study", *BMJ* 2000;320(7251):1720-3.
- 14 BUDENHOIZER, B.: "Glycaemia and vascular effects of type 2 diabetes", *BMJ* 2001;322:1245.
- 15 American Diabetes Association: "Standards of Medical Care in Diabetes-2007", *Diabetes Care* 2007; 30: S4-S41.
- 16 TURNER, R.C.; CULL, C.A.; FRIGHI, V. *et al.*: "Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group", *JAMA* 1999;281(21):2005-12.
- 17 PEIRÓ, S.: "¿Eficacia? ¿diagnóstico? ¿buena práctica? ¿cumplimiento? cobertura = efectividad", en *Informes de Gestión Clínica y Sanitaria. La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006. Disponible en: <http://www.update-software.com/Clibplus>. Acceso el 17 de noviembre de 2006.
- 18 WINOCOUR, P.H.: "Effective diabetes care: a need for realistic targets", *BMJ* 2002; 324: 1577-80.
- 19 SAYDAH, S.H.; FRADKIN, J.; COWIE, C.C.: "Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes", *JAMA* 2004;291(3):335-42.
- 20 GAEDE, P.; VEDEL, P.; LARSEN, N. *et al.*: "Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes", *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
- 21 UK Prospective Diabetes Study Group: "Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38", *BMJ* 1998; 317: 703-13.
- 22 VIJAN, S.: "Hypertension in diabetes", *Clin Evid*. 2005;14:491-500.
- 23 COLHOUN, H.M.; BETTERIDGE, D.J.; DURRINGTON, P.N. *et al.*: "Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

- Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial", *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
- 24 GARG, A.: "Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon", *Lancet* 2004;364(9435):641-42.
 - 25 KNOPP, R.H.; D'EMDEN, M.; SMILDE, J.G. *et al.*: "Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN)", *Diabetes Care* 2006;29(7):1478-85.
 - 26 CHATURVEDI, N.; STEVENS, L.; FULLER, J.H.: "Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? The World Health Organization Multinational Study Group", *Diabetes Care* 1997;20(8):1266-72.
 - 27 PERSSON, L.G.; HJALMARSON, A.: "Smoking cessation in patients with diabetes mellitus: results from a controlled study of an intervention programme in primary healthcare in Sweden", *Scand J Prim Health Care* 2006;24(2):75-80.
 - 28 Antithrombotic Trialists' Collaboration. "Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients", [corregido en *BMJ*. 2002;324:141]. *BMJ*. 2002;324:71- 86.
 - 29 ETDRS Investigators: "Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14", *JAMA*. 1992;268:1292-1300.
 - 30 ELWOOD, P.; MORGAN, G.; BROWN, G.; PICKERING, J.: "Aspirin for everyone older than 50?", *for BMJ*. 2005;330(7505):1440-1.
 - 31 BAIGENT, C.: "Aspirin for everyone older than 50? Against". *BMJ*. 2005;330(7505):1442-3.
 - 32 KANNEL, W.B.; D'AGOSTINO, R.B.; WILSON, P.W.; BELANGER, A.J.; GAGNON, D.R.: "Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience", *Am Heart J*. 1990 Sep;120(3):672-6.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus. Casos clínicos

- 33 HAFFNER, S.M.; LEHTO, S.; RONNEMAA, T. *et al.*: “Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction”, *N Engl J Med* 1998; 339(4):229-234.
- 34 JUUTILAINEN, A.; LEHTO, S.; RÖNNEMAA, T.: “Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects”, *Diabetes Care*. 2005; 28 (12): 2901-07.
- 35 EVANS, J.M.; WANG, J.; MORRIS, A.D.: “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(7343):939-942.
- 36 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). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
- 37 CONROY, R.M.; PYÖRÄLÄ, K.; FITZGERALD, A.P. *et al.*: “Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project”, *Eur. Heart J.* 2003 Jun;24(11):987-1003.
- 38 GRUNDY, S.M.; PASTERNAK, R.; GREENLAND, P. *et al.*: “Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology”, *Circulation* 1999 Sep 28;100(13):1481-92.
- 39 MARRUGAT, J.; SOLANAS, P.; D’AGOSTINO, R. *et al.*: “Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada”, *Rev Esp Cardiol*. 2003 Mar;56(3):253-61.
- 40 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension, *J Hypertens*, 2007 Sep;25(9):1751-62.

Capítulo 6

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Isabel González Anglada

Consulta de Hipertensión Arterial. Unidad de Medicina Interna.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

1. Papel de la hipertensión en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular

1.1. Datos epidemiológicos

La enfermedad cardiovascular (ECV) es responsable de un tercio de muertes en el mundo y de una importante discapacidad. La ECV es la principal causa de muerte en todo el mundo, más en los países económicamente desarrollados, pero también en el mundo en vías de desarrollo¹. La importancia de la ECV es que es prevenible

Desde el año 1948 en que se inició el estudio Framingham hasta el momento, se han descrito más de 200 factores de riesgo cardiovascular (FRC), aunque solo unos pocos han demostrado un fuerte poder predictivo. Numerosos estudios epidemiológicos, incluidos el Framingham han demostrado que la hipertensión (HTA), tanto sistólica como diastólica, tienen una asociación positiva con la ECV fuerte, continua, gradual y etiológicamente significativa².

Pero además la HTA es cuantitativamente, el factor de riesgo de ECV más frecuente. A pesar de los masivos y costosos esfuerzos para identificar y tratar la hipertensión, menos de un tercio de los individuos con PA >140/90 están adecuadamente tratados. Incluso en los pacientes en los que la HTA está controlada, menos de un tercio están protegidos de ictus o IAM.

La prevalencia global mundial de HTA es del 26% de la población adulta y se estima que alcance el 29% para el 2025¹.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

Los distintos estudios muestran que su prevalencia ha aumentado no solo en los países desarrollados, sino también y de forma más alarmante, en los subdesarrollados. De hecho, se calcula que para el 2025 tres cuartas partes de los hipertensos estén en los países en desarrollo. Este aumento rápido de la prevalencia de la HTA es debido al envejecimiento de la población, al aumento de la obesidad, la inactividad física y la dieta no saludable. La prevalencia de HTA aumenta con la edad: más de la mitad de 60-70 años son HTA y tres cuartas partes de los mayores de 70, e incluso más del 80% de los mayores de 80 años³.

Se estima que la HTA causa 7,1 millones de muertes prematuras y un 4,5% de carga de enfermedad (64 millones de años de vida de discapacidad).

La HTA se comporta como un FR continuo: a mayor HTA mayor tasa de ECV y en sentido contrario, el tratamiento hipotensor, al reducir la HTA reduce la ECV. La HTA juega un papel etiológico mayor en el desarrollo de todas las manifestaciones de ECV: enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y renal. Alrededor de 62% de la enfermedad cerebrovascular y del 49% de enfermedad isquémica cardíaca es atribuible a presión arterial (PA) subóptima ($PAS > 115$). Las cifras de PA tanto sistólica (PAS) como diastólicas (PAD) se correlacionan con la incidencia de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares. Datos de estudios observacionales de más de 1 millón de individuos indican que la muerte por cardiopatía isquémica e ictus se incrementa progresivamente, y de forma lineal, por encima de 115 PAS y 75 de PAD. Este aumento del riesgo ocurre en todos los grupos de edad entre los 40 y los 90. Por cada incremento de 20 mm Hg sistólica o 10 de diastólica se duplica la mortalidad por cardiopatía isquémica e ictus⁴. Más aún, valores entre 130-139 y 85-89, habitualmente considerados de normotensión, también se asocian con un aumento del riesgo de ECV de 2 veces si se comparan con valores de 120/80.

Numerosos estudios farmacológicos han demostrado que la reducción y normalización de la PA se acompaña de una disminución de ECV. En los primeros estudios, hace más de 30 años, los fármacos de aquella época reserpina, hidralazina e hidroclorotiazida demostraron una disminución de ictus y cardiopatía

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

isquémica. Todo ello se ha corroborado recientemente con el resto de los fármacos más modernos. El tratamiento de la HTA se asocia con un 40% de reducción en el riesgo de ACVA y un 15% de reducción en riesgo de IAM⁵.

1.2. Datos patogénicos

La arteriosclerosis (AS) es una enfermedad inflamatoria crónica iniciada y perpetuada por una variedad de factores de riesgo cardiovascular, como tabaco, la diabetes, la HTA y la hipercolesterolemia. La placa aterosclerótica son conglomerados de células endoteliales disfuncionantes, células musculares lisas, macrófagos cargados de lípidos y linfocitos T. Estos macrófagos cargados de lípidos y linfocitos T estimulan a las células de alrededor para aumentar la producción de colágeno y elastina.

El exceso de presión dañaría el endotelio y aumentaría su permeabilidad. Además la HTA podría estimular la proliferación de las células musculares lisas o inducir la rotura de la placa.

La HTA actuaría como un factor desencadenante de este proceso inflamatorio de dos formas fundamentales: a través del estrés hemodinámico y por la activación del sistema renina-angiotensina.

El estrés hemodinámico desempeña un papel clave en el desarrollo de las lesiones vasculares, como revela el hecho de que las placas de ateroma predominan en los puntos de bifurcación arterial, donde la presión es mayor, y que en los lugares de baja presión, como las venas o las arterias pulmonares, no hay lesiones ateroscleróticas. El estrés hemodinámico actuaría a varios niveles: aumentando la penetración de las LDL, originando una disfunción endotelial.

En modelos experimentales se ha observado que la penetración de las LDL en la pared arterial, no depende exclusivamente de la concentración de estas partículas en el medio, sino también de la presión que se induce en el modelo.

La disfunción endotelial promovida por el efecto de las fuerzas de cizallamiento es idéntica a la inducida por otros factores como el aumento de LDL, la presencia de radicales libres proce-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

dentes de la combustión del tabaco, la diabetes o la hiperhomocisteinemia. Una consecuencia temprana de la disfunción endotelial es el desequilibrio a favor de las prostaglandinas vasoconstrictoras y otros mediadores humorales vasoconstrictores como la endotelina, frente a la deficiencia en la síntesis y liberación de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaciclina, lo que contribuiría a aumentar las resistencias periféricas y por tanto a perpetuar la HTA. En la HTA existe una disminución de capacidad antioxidante endógena y un aumento de peróxido de hidrógeno, lo que favorece la oxidabilidad de las LDL y su captación por el macrófago.

Otro punto fundamental de encuentro entre HTA y AS es el sistema renina-angiotensina (SRA). El SRA es un determinante mayor de la presión sanguínea y del volumen intravascular. Pero además el SRA está implicado en la progresión y desarrollo de ECV, no solo por su efecto hemodinámico sino también por efecto directo en el endotelio. La angiotensina II además de ser un potente vasoconstrictor tiene efecto celular, dando lugar a cambios estructurales en la pared del vaso. La angiotensina II a través de su unión a los receptores existentes en la pared vascular, induce disfunción endotelial, activación y unión de monocitos, proliferación y migración de células musculares lisas vasculares y oxidación de LDL; aumenta la formación de matriz extracelular, inhibe el sistema fibrinolítico aumentando la síntesis de PAI, activa HADPH oxidasas y libera mediadores proinflamatorios como IL-6.

1.3. HTA y lesión de órgano diana

Tanto por su papel en la formación de la placa de ateroma y la isquemia distal secundaria, como por el efecto directo del aumento de la presión en la arteria, la HTA da lugar a daño en el cerebro, el corazón y el riñón fundamentalmente.

- **Afectación cerebral:** Las cifras de PAS y diastólica presenta una correlación positiva y continua con el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico. La elevación de la PAS con o sin elevación de la PAD incrementa el riesgo de ictus siendo la

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

HTA sistólica aislada un importante factor de riesgo para esta enfermedad. La enfermedad cerebrovascular es el trastorno clínico asociado a la HTA más frecuente en el paciente hipertenso. El tratamiento antihipertensivo ha demostrado prevenir la ECV y el control de la HTA a nivel poblacional reduce la tasa de mortalidad por ictus.

- **Afectación cardíaca:** Existe una relación continua entre el aumento de la PA y el riesgo de enfermedad coronaria, ICC, arritmias y muerte súbita. Un complejo proceso probablemente basado en la disfunción endotelial y de la fibra muscular lleva a las alteraciones: Hipertrofia e hiperplasia de c musculares, producción, depósito y degradación de la matriz extracelular dan lugar a la HVI. El tratamiento hipotensor previene la cardiopatía isquémica, la ICC, las arritmias y la muerte súbita.
- **Afectación renal:** Existe una relación continua, creciente entre PA y la incidencia de insuficiencia renal desde niveles de 120/80.

Aunque el aumento en el diagnóstico y el tratamiento de la HTA ha traído como consecuencia la disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica, por ictus y por ICC, el aumento de la prevalencia y el envejecimiento de la población a cambio da lugar a un aumento de los ingresos por ICC y un aumento de prevalencia de la insuficiencia renal crónica⁶.

Por tanto es de gran interés para el futuro llevar a cabo medidas en la población que conlleven un descenso de la incidencia y prevalencia de la hipertensión.

2. Prevencción primaria de la HTA

Un mayor conocimiento de las causas y los factores que aceleran la hipertensión puede ayudar en la consecución del objetivo final: la prevención. A pesar del tratamiento más intensivo de millones de personas con hipertensión, poco hemos hecho para evitar su aparición. La incidencia de hipertensión en la población de Framingham se ha mantenido estable durante 20 años pero su prevalencia ha aumentado.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

Cada vez son más convincentes los datos que demuestran que es posible retrasar e incluso evitar la aparición de la hipertensión. Para ello es fundamental la prevención de la obesidad, ya que en la población de Framingham el 70% de los casos de HTA en varones y el 61% en mujeres son atribuibles al exceso de adiposidad.

2.1. Forma de vida saludable y HTA

Existen numerosos factores causales de HTA que pueden ser identificados: exceso de peso, exceso de sodio en la dieta, disminución de la actividad física, ingesta inadecuada de frutas, verduras y potasio y exceso de alcohol. La prevalencia de todos estos factores son altos: 122 millones de americanos tienen sobrepeso o son obesos; la media de ingesta de sodio es de 4100 mg al día, el 75% de los cuales proceden de comidas procesadas; menos del 20% de los americanos hacen actividad física regular y menos de 25% consumen 5 o más raciones de frutas y verduras al día.

Dado que el riesgo de desarrollar a lo largo de la vida HTA es muy alto, se necesitaría una estrategia de salud pública que complemente el tratamiento hipotensor. Una aproximación poblacional que disminuya el nivel de PA en la población, aunque sean valores muy modestos, suponen una reducción potencial muy importante de la morbi-mortalidad o al menos de retrasar el inicio de la HTA. Por ejemplo, se ha estimado que una reducción de 5 mmHg de la PAS en la población daría lugar a una disminución del 14% en la mortalidad por ictus, 9% en la mortalidad por cardiopatía isquémica y un 7% de descenso en la mortalidad por todas las causas⁷.

Los efectos beneficiosos de un modo de vida saludable (ejercicio, dieta con poca sal y abundantes vegetales) han demostrado beneficios en grandes poblaciones observadas durante largos tiempos. Algunos ejemplos son: una tasa de mortalidad un 25% inferior en adultos griegos que seguían una dieta mediterránea, comparado con los que no lo hacían; y una tasa de mortalidad un 50% menor en europeos de 70 a 90 años que seguían una dieta mediterránea, eran físicamente activos, bebían alcohol con moderación y no fumaban. Estas modificaciones de los hábitos de vida

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

han demostrado reducir los marcadores inflamatorios, la resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico⁸.

Existen tres ensayos preventivos bien controlados con seguimiento a largo plazo que han demostrado que modificaciones individuales y combinadas de los hábitos de vida disminuyen la PA y reducen la incidencia de HTA manifiesta⁹.

2.2. Ingesta de sal y HTA

El contenido de sal en la alimentación en los países desarrollados es un factor ambiental significativo en la regulación de la PA. La prevalencia de HTA es muy baja en sociedades primitivas que tienen un escaso consumo de sal, además el incremento de la PA que se observa con la edad es mínimo. La diferencia en los niveles de PA observada entre comunidades puede ser atribuida al consumo de sal en un 40% aproximadamente. Además, la ingesta de sal no sólo se relaciona con la HTA sino también con alguna de sus complicaciones. Por otra parte la respuesta de la PA a la ingesta de sal en la dieta es variable. Existen individuos sal-sensibles en los que se producen claras elevaciones de la PA al aumentar el contenido de sal en la dieta y reducciones de la PA al disminuirlo, debido a una respuesta compensadora baja del sistema renina-angiotensina. En los casos de sal-resistencia, la restricción de sodio en la dieta lleva a la activación del sistema renina-angiotensina con la correspondiente compensación del efecto hipotensor inicial. La sensibilidad a la sal no es un fenómeno bipolar sino gradual interindividual, e incluso intraindividual pues en la edad avanzada se observa una mayor sensibilidad. Diversos factores han sido involucrados en el fenómeno de la sensibilidad o resistencia a la sal como los factores genéticos, la raza negra, el sistema nervioso simpático y la resistencia a la insulina.

Existen ensayos clínicos donde se demuestra que los niveles de PA disminuyen según disminuye la cantidad de sodio de la dieta: el ensayo de Sacks y col se demuestra que una dieta típica de EEUU comparada con otra compuesta por más frutas, verduras y productos lácteos con poca grasa (Dietary approaches to stop hiper-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

tensión, dieta DASH) durante 30 días, se obtiene una disminución de la PA aún manteniendo constante el peso. Pero además la PA disminuyó según los niveles de sodio de la dieta fueran altos (150mmol día), intermedios (100mmol) y bajos (50 mmol). Estos efectos se observaron tanto en los pacientes normotensos como hipertensos, en varones y mujeres y en raza negra o blanca¹⁰.

Pero además de conducir a un descenso de la PA, otro ensayo recientemente ha demostrado cómo esta dieta DASH es capaz de lograr una disminución de la mortalidad.

2.3. Obesidad y HTA

La prevalencia de obesidad es muy elevada y creciente en los países desarrollados. En nuestro medio, se sitúa en torno al 15% de la población adulta y la prevalencia de sobrepeso en torno al 40%. El problema aumenta con la edad y, en mayores de 55 años, la prevalencia de obesidad es del 18% en los varones y del 33% en las mujeres. Existe una clara relación positiva entre los niveles de PA y el índice de masa corporal (IMC) que empieza a detectarse en la infancia y la adolescencia.

El IMC es el parámetro que con más frecuencia se utiliza para determinar el grado de sobrepeso, aunque el perímetro abdominal y de cintura son los que más se relacionan con la ECV.

La reducción de peso previene el desarrollo de HTA, reduce la PA en hipertensos con sobrepeso en aproximadamente 1 mmHg de PAS por cada Kg de peso perdido, disminuye las necesidades de medicación antihipertensiva en los hipertensos bajo tratamiento farmacológico y tiene un efecto favorable sobre los factores de riesgo cardiovascular asociados como la insulinoresistencia, la diabetes, la hiperlipidemia o la hipertrofia ventricular izquierda¹¹. El efecto antihipertensivo de la reducción de peso aumenta cuando se asocia de forma simultánea a un aumento de la actividad física, a una moderación del consumo de alcohol en bebedores intensos, y a una restricción en el consumo de sal.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

2.4. Consumo de alcohol y HTA

Existe una relación epidemiológica directa entre el consumo de alcohol, las cifras de presión y la prevalencia de HTA. Esta relación no es completamente lineal, de forma que la incidencia de HTA se incrementa con dosis de etanol a partir de 210g /semana (30 g/día) en los hombres y 20g/día en mujer o en los sujetos de raza negra. Además el consumo compulsivo se asocia de forma especial con la mortalidad por ictus.

La moderación del consumo de alcohol o su cese reduce las cifras de PA en hipertensos bebedores. La media de reducción es de 3/2 mm Hg . Por el contrario es conocido que el consumo de alcohol en cantidades moderadas reduce el riesgo de IAM y de mortalidad CV

La recomendación general para los pacientes hipertensos debe ser la siguiente:

- 1) A los hipertensos abstemios debe recomendarse que se mantengan abstemios
- 2) A los hipertensos bebedores se les debe aconsejar la reducción del consumo a cifras inferiores a 30 gr / día en varones y 20 gr / día.

2.5. Actividad física y HTA

La actividad física es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular. Se ha demostrado que la actividad física regular protege de las ECV y de la mortalidad global¹². Pero además puede evitar el desarrollo de HTA. En un estudio finlandés la incidencia de HTA disminuyó en un 28% en los varones y en un 35% en las mujeres que hacían ejercicio intenso

Cada episodio de ejercicio aeróbico se acompaña de una disminución de la PA. Después de cada periodo de 30 min de ejercicio con un 50% de captación máxima de oxígeno, la PA se mantuvo baja durante el resto de las 24h, este efecto también se observa en ancianos.

En un metaanálisis¹³ de 54 ensayos aleatorizados y controlados con 2419 participantes en total, los que hicieron ejercicio

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

aeróbico experimentaron un descenso medio de 3,8/2,6 mmHg y este descenso es mayor en los hipertensos 4,9/3,7. Asimismo se observó un efecto superior con periodos más largos de ejercicio pero no con mayor intensidad. Aunque la mayoría de los estudios se refieren a ejercicio aeróbico, el ejercicio de resistencia progresiva (estático) también disminuye la PA pero puede tener efectos adversos en la distensibilidad arterial.

El ejercicio aeróbico disminuye la PA por varios mecanismos: Aumento de la vasodilatación dependiente de endotelio por un aumento de la producción de óxido nítrico, reduce de la actividad nerviosa simpática, reduce de la rigidez arterial, aumenta de la sensibilidad a la insulina y reduce la grasa abdominal con independencia de la pérdida de peso.

Se debe recomendar la práctica del ejercicio físico aeróbico a todos los pacientes hipertensos. Se individualizará teniendo en cuenta la edad, el entrenamiento previo y las preferencias de la práctica deportiva. Todas las prácticas aeróbicas son recomendables, el mínimo exigido se estima en caminar a paso vivo durante 30-45 minutos al menos 5 días en semana. No es recomendable el ejercicio físico isométrico intenso dado su efecto presor.

Sin duda el aumento de la actividad física durante la vida ordinaria o con ejercicio estructurado disminuye la PA y previene la aparición de HTA y diabetes, al menos, en parte, mediante la prevención de la obesidad. Tan sólo con andar durante 30 minutos o su equivalente al día se puede influir de manera importante en la morbilidad y la mortalidad CV y puede retrasar el deterioro cognitivo en el anciano.

2.6. Tratamiento farmacológico para prevenir la HTA

Teniendo en cuenta el aumento de la prevalencia de la prehipertensión y la dificultad para conseguir mantener las medidas higiénico-dietéticas prolongadamente, en un reciente ensayo¹⁴ se ha iniciado tratamiento farmacológico en pacientes con prehipertensión para valorar cuánto puede reducirse la incidencia de HTA. Tras 4 años de seguimiento y 2 de cese de tratamiento con candesartan, existió una menor incidencia de aparición de HTA en los pacientes tratados con el fármaco.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

3. Prevención de la ECV en la hipertensión

A pesar de todos los esfuerzos, el 26% de la población es hipertensa. Pero todavía queda mucho trabajo por realizar, ya que se estima que 30% adultos no conocen que son hipertensos, el 40% con HTA no están tratados y 2/3 de los hipertensos están mal controlados. El control de la hipertensión es fundamental para disminuir el riesgo de aparición de ECV, pero lo fundamental hay que recordar, es reducir el riesgo cardiovascular global del paciente.

Dado que la relación entre presión arterial y enfermedad cardiovascular es un continuo, la ECV aumenta progresivamente y de forma lineal con la PA desde niveles tan bajos como 115/75. Por cada 20 mmHg de sistólica y 10mmHg de diastólica se dobla la mortalidad, por tanto cualquier nivel de PA por encima de 115/75 tiene mayor riesgo y podría ser subsidiario de intervención. La definición pues de HTA es arbitraria por razones de tipo operativo para el manejo y tratamiento del paciente, fundamentalmente para decidir el inicio de tratamiento farmacológico. Desde el punto de vista conceptual HTA sería aquella situación en la que la intervención es más beneficiosa que la abstención. Estos límites cada vez están menos claros, cambiando el paradigma de definición y manejo de la HTA, hacia el concepto de caso de PA para tratar en función de sus cifras y del riesgo. En la última Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) y la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)⁷ de 2007, se define 1 PA óptima si es <120/80, normal entre 120-129/80-84, normal-alta 130-139/85-89, HTA grado 1 140-159/90-99, HTA grado 2 160-179/100-109 e HTA grado 3 >180/110. La HTA sistólica (> 140/<90) aislada debe clasificarse en grados (1,2,3) según las cifras de presión arterial sistólica en los rangos indicados, siempre que las cifras de diastólica sean < 90 mmHg. Los grados 1,2 y 3 se corresponden con la clasificación en hipertensión ligera, moderada y grave. Se han omitido estos términos para evitar la confusión con la cuantificación del riesgo cardiovascular total.

Las decisiones en los pacientes hipertensos, así pues, no sólo dependen de las cifras de PA sino también de la presencia de otros FRCV, enfermedad de órgano diana y asociación de otras

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

condiciones clínicas. Los objetivos a conseguir en cada uno de los grupos es diferente¹⁵. En pacientes de alto riesgo se ha demostrado disminución de morbimortalidad en estos pacientes cuando baja la TA incluso por debajo de 140/90. En pacientes con diabetes varios ensayos clínicos han demostrado que lograr PA <130/80 se acompaña de mayor reducción de ECV y complicaciones microvasculares. En pacientes con riesgo medio y bajo, el estudio HOT ha demostrado una reducción de ECV si se logra TA 139/83 con un beneficio máximo de 150/90 en no diabéticos. De todos los estudios se obtiene que descensos de PA hasta PAD 80 son seguros y no se asocian a un aumento de morbimortalidad, incluso en pacientes con elevado RCV el descenso hasta 75 mmHg disminuye ECV. En cuanto a la PAS la mayoría de los estudios no han conseguido una reducción por debajo de PAS 140, solo en estudio PROGRESS¹⁶ con ACVA previo se logró 132, mostrando mayor beneficio y en estudio ALLHAT¹⁷ el grupo clortalidona 134 demostró ser mejor que los otros.

En los pacientes diabéticos o con enfermedad renal todos los estudios han demostrado un beneficio adicional de un descenso más agresivo de la PA: en diabéticos estudio UKPDS; Microhope y ABCD han demostrado beneficio con PAD entre 75-80 y PAS 128-132. En insuficiencia renal: el estudio MDRD logra beneficio <130/80 y con proteinuria mayor de 1 gr 125/75, pero estudios posteriores no lo han corroborado.

Por tanto, en general, se recomienda el objetivo de 140/90 (nivel evidencia A), siempre que sea posible, es recomendable que toda la población alcance cifras óptimas de PA por debajo de 120/80 (nivel C), especialmente en los jóvenes. En pacientes con ECV, sería adecuado llegar a 130/80 (nivel C). En diabéticos y con neuropatía se recomienda una PA <130/80 con nivel de evidencia C⁷.

El tratamiento hipotensor disminuye la incidencia de cualquiera de los eventos cardiovasculares: el tratamiento hipotensor se asocia con reducciones de ACVA en 35-40%, IAM 20-25%, IC 50%. Se estima que pacientes con HTA estadio 1 y otro FR, lograr una reducción de 12 mmHg en la PAS durante 10 años previene 1 muerte por cada 11 pacientes tratados. Si se añade la existencia de enfermedad de órgano diana o ECV solo se requiere tratar 9 pacientes para evitar 1 muerte.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

3.1. Tratamiento farmacológico: Ensayos terapéuticos sobre su beneficio

3.1.1. Ensayos clínicos de morbimortalidad que comparan fármaco frente a placebo⁵

Estos ensayos se han dividido en dos grupos: En el primer grupo se encuentran los ensayos que se llevaron a cabo en los años setenta y ochenta que incluyeron pacientes con HTA diastólica de mediana edad que recibían diuréticos o betabloqueantes (BB). En 1990 se realizó un metaanálisis que demostró reducciones significativas atribuibles al tratamiento en la morbimortalidad por ictus (42%), enfermedad coronaria (14%) y mortalidad global (14%) y cardiovascular (21%). Otro metaanálisis más reciente, que incluye antagonistas del calcio (ACA) e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), ha dado resultados similares. El segundo grupo en los años 80-90 con pacientes más mayores e HTA sistólica aislada demostraron beneficio: reducción de ictus 30%, de enfermedad coronaria 23%, mortalidad global 13% y CV 18%.

Los diuréticos han demostrado en ensayos clínicos desde 1967 la disminución de ECV incluido ictus, IAM e ICC.

Valorando la utilidad de cada grupo de fármaco según la ECV: En el ictus los fármacos que han mostrado su eficacia han sido los diuréticos, ACA, y ARA, los IECA lo hicieron asociados a diurético. En la enfermedad coronaria, los betabloqueantes, IECA y ACA disminuyen su incidencia, no lo hacen los ARA. En ICC son útiles los diuréticos, BB, IECA y ARA, no los ACA. En cuanto a ECV global diuréticos, BB, IECA y ACA muestran beneficio, no ARA. En cuanto a muerte cardiovascular, IECA y ACA encuentran beneficio, no ARA. En la mortalidad total solo IECA lo logra, no ACA ni ARA.

3.1.2. Ensayos clínicos de morbimortalidad que comparan diferentes tratamientos antihipertensivos

Se han dividido también en 2 grupos: Primer grupo en los años 80 se compararon diuréticos y BB, no observando diferencias,

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

salvo una ligera superioridad de diuréticos en prevención de ictus en hipertensos de edad avanzada, y de los BB en la prevención coronaria en sujetos jóvenes. En los 90 se han comparado ACA e IECA frente a tratamiento clásico diureticos y/o BB¹⁸. Todos ellos han sido objeto de metaanálisis por diferentes autores y en diferentes períodos, no encontrando diferencias entre tratamientos modernos (ACA, IECA) frente a tratamientos antiguos (diuréticos, BB), aunque sí pueden detectarse algunas en formas específicas de la ECV: En la prevención del ictus es algo más eficaz ACA y menos IECA. En la enfermedad coronaria al revés: más eficaz IECA y menos ACA. En los estudios que han demostrado alguna diferencia en el grado de protección cardiovascular entre fármacos, también se han detectado diferencias de presión final, especialmente sistólica, lo que puede explicar parte de esas diferencias. El último de los grupos farmacológicos incorporado, los ARA, 8 estudios han comparado este grupo con otros: en la protección en el ictus: losartan y erprosartan son mejor que atenolol y nitrendipino en pacientes con ictus, en la ECV: candesartan y valsartan no son mejor que diurético y amlodipino; en la nefroprotección: losartan, irbesartan y valsartan son mejor que ACA. Los datos existentes hasta ahora sugieren que el tratamiento hipotensor beneficia por la reducción de PA más que por efecto de clase. En la mayoría de los pacientes sin una indicación concreta de otro fármaco se debe iniciar con dosis baja de diurético. Pero además la mayoría precisará asociar 2 fármacos: si PA es mayor de 20 mm sistólica o 10 diastólica del objetivo considerar iniciar directamente 2 fármacos. El uso de combinaciones fijas simplifica el tratamiento y mejora el coste. El uso de genéricos reduce coste y más si es dosis fijas de genéricos. Se debe tener precaución al iniciar con múltiples fármacos en personas ancianas o con riesgo de hipotensión ortostática como diabéticos o con disfunción autonómica.

3.2. Tratamiento hipotensor en situaciones especiales

La HTA puede coexistir con otras condiciones que impliquen un tratamiento particular basado en ensayos clínicos que demuestran beneficio en la historia natural de la enfermedad.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

- **Cardiopatía isquémica:** Los hipertensos tienen un riesgo aumentado de IAM y otros eventos coronarios y tienen mayor riesgo de morir tras un IAM. Al reducir la PA se reduce la isquemia y previene ECV, en parte por reducir los requerimientos de oxígeno del miocardio. La reducción de PAD en exceso se asocia con aumento ECV (curva J), pero no con PAS. Los BB disminuyen la PA, reducen los síntomas de angina, mejora la mortalidad, reduce el gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca y la conducción AV. Los IECA también han demostrado disminuir la mortalidad. Los ACA de larga duración disminuyen los síntomas de angina.

- **Insuficiencia cardiaca (IC):** HTA precede en 90% de los pacientes que desarrollan IC y aumenta el riesgo de IC 2-3 veces. Un 40-50 % pacientes con IC tienen FE (fracción de eyección) preservada. Las recomendaciones de las guías son: En pacientes en estadio A (alto riesgo IC pero sin síntomas ni disfunción VI) se debe realizar tratamiento de los factores de riesgo. En estadio B (FE reducida pero asintomático) está recomendado IECA y BB. Estadio C (NYHA clase II-III disfunción VI y clínica) IECA y BB están indicados, los inhibidores de la aldosterona también son útiles. Estadio D (NYHA clase IV) lo anterior mas inotropos, desfibriladores y marcapasos. Los IECA están indicados en cualquier estadio de IC, en intolerantes los ARA se pueden usar, demostrando disminución de la morbimortalidad, aunque no superior a IECA ni mejor tras añadir. BB han demostrado disminución de la morbimortalidad y los inhibidores de la Aldosterona claro beneficio si existe disfunción VI severa.

- **Diabetes:** La existencia de HTA y DM está aumentando en la población: la HTA es mayor en diabéticos y por otra parte los hipertensos tienen 2,5 veces más probabilidad de desarrollar diabetes a los 5 años. La coexistencia de ambas es especialmente perniciosa al aumentar la incidencia de ECV, ACVA, progresión a insuficiencia renal terminal y retinopatía. En el estudio UKPDS se demuestra que por cada 10 mm de descenso de PAS se reduce mortalidad relacionada con DM: 15% IAM, 11% retinopatía ó 13% nefropatía. Múltiples estudios randomizados incluyen pacientes diabéticos: UKPDS; HOPE, Syst- EUR, LIFE, ALLHAT todos demuestran que el adecuado control de la PA mejora ECV sobretodo en ictus, cuando se consiguen objetivos agresivos de PA. La existencia de microalbuminuria se asocia

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

con mayor riesgo de ECV. La PAS se correlaciona mejor que la PAD con la progresión de neuropatía. ADA y JNC recomiendan en pacientes con diabetes lograr el objetivo de PA <130/80. En cuanto a fármacos los ensayos clínicos con diuréticos IECA, BB y ARA y ACA han demostrado beneficio en diabéticos. Los IECA son una pieza fundamental y la ADA recomienda tratamiento con IECA para diabéticos >55 años con alto riesgo ECV y BB para aquellos con cardiopatía isquémica conocida. El estudio HOPE demuestra una reducción de IAM, ictus, muerte CV del 25% si se añade IECA en pacientes diabéticos de alto riesgo ya sean normo o hipertensos y reducción de ictus de 33%. ADA recomienda IECA y ARA para prevenir la neuropatía diabética.

- **Nefropatía:** 70% de los pacientes con nefropatía tienen HTA, 75% reciben tratamiento pero solo 11% logran PAS<130. IECA y ARA han demostrado mayor eficacia en disminución progresión a IRC. La Sociedad Americana de Nefrología recomienda PA <130/80 el uso de IECA o ARA, en combinación con diurético.

- **Enfermedad cerebrovascular:** El riesgo de ictus isquémico, hemorrágico y demencia aumenta en función de los niveles de PA. La incidencia de ictus se reduce con el tratamiento hipotensor. No hay claras evidencias que apoyen un fármaco respecto a los demás. En el estudio LIFE losartan parece mejor que atenolol sin lograr diferencias estadísticas. En el ALLHAT las tiazidas y ACA fueron mejor que los IECA, pero también la PA fue menor. En cuanto al manejo de PA en ictus agudo, no existen grandes estudios que proporcionen definitivas recomendaciones, la sociedad americana de ictus sugiere que en pacientes con >220/120, se debe disminuir PA un 10%-15%. Recordar que PA >185/110 es contraindicación de trombolisis y que se debe monitorizar estrechamente la TA.

- **Raza negra.** En estos pacientes se observa que la monoterapia con BB, IECA o ARA disminuye menos la PA que en blancos y aumenta más su riesgo de ECV, además tienen mayor riesgo de angioedema. Los diuréticos y ACA son más potentes que el resto.

- **Pacientes con HVI.** 30-50% pacientes con HTA tienen alteración de la relajación. Además la HVI es un riesgo mayor de miocardiopatía dilatada, IC y ECV. Varios ensayos y un metaanálisis muestran que son predictores de reducción de la masa VI la mayor masa pretratamiento, la mayor caída de PA y mayor

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

duración del tratamiento. Existe una mayor consistencia en la reducción de masa VI con ARA, IECAS y es menor la reducción con BB, intermedio para diuréticos y ACA. Un metaanálisis de 80 ensayos clínicos con 4000 pacientes, evaluando la eficacia de varias clases de antihipertensivos en el cambio de VI, muestra que existe una reducción de 10-13% para ARA, 6-8% IECA, no regresión con vasodilatadores directos y ACA. En el metaanálisis de Klingheil (*Am J Med* 2003; 115:41-46) se concluye que ARA IECAs y calciontagonistas tienen un efecto similar: IECA 10% reducción, ARA 13% y CA 11% frente a diuréticos y betabloqueantes. Un estudio posterior que compara ACA y IECA muestra similar reducción (PRESERVE).

- **Ancianos.** Tanto los diuréticos como los ACA han demostrado disminuir la ECV muerte CV. Un metaanálisis de 8 ensayos controlados con placebo con 15693 pacientes muestra que el tratamiento hipotensor disminuye la c isquémica 23, el ictus 30, la ECV 18 y muerte total 13. Se ha demostrado esta reducción en todas las edades, incluso hasta mayores de 80. Es tipo de fármaco es poco importante, lo importante es la cifra lograda. La PAS se correlaciona mejor en cuanto a riesgo que PAD y la presión del pulso es mejor que la PAS en cuanto a estratificación del riesgo en mayores de 60 pero no en menores de 60. El tratamiento con diuréticos y ACA son más eficaces que el resto.

Como resumen de todo lo dicho, en la Tabla 1 de la página siguiente se muestran las recomendaciones de la Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) y la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)⁷ de 2007 ante determinadas condiciones clínicas.

3.3. Tratamiento combinado

Después de la intervención, tan solo un 30 % de los hipertensos están controlados, por lo que hay que realizar un esfuerzo para lograr mejorar los objetivos. El mejorar el control de la PA pasa por la asociación de fármacos. La monoterapia controla tan solo un 30-50% de los pacientes. En los pacientes con DM, enfermedad renal o ECV se necesitan más de dos fármacos en el 25%. El tratamiento combinado produce reducciones de PA superiores a

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

Tabla 1. Condiciones que favorecen el uso de unos fármacos antihipertensivos frente a otros

Tiazidas	Beta-bloqueantes	Calcioantagonistas (dihidropiridinas)	Calcioantagonistas (verapamilo/diltiazem)
Ancianos. Hipertensión sistólica. Insuficiencia cardíaca. Hipertensión en negros	Angor Post-infarto. Insuficiencia cardíaca. Taquiarritmias. Glaucoma. Disección aórtica. Embarazo.	Ancianos. Hipertensión sistólica. Angor. Hipertrofia VI. Aterosclerosis carótida/coronaria. Embarazo. Hipertensión en negros	Angor. Aterosclerosis carotídea. Taquicardia supraventricular
IECA	ARA	Diuréticos (antialdosterona)	Diuréticos de asa
Insuficiencia cardíaca. Disfunción VI Post-infarto. Nefropatía diabética. Nefropatía no diabética. Hipertrofia VI. Aterosclerosis carotídea. Proteinuria / Microalbuminuria. Fibrilación auricular. Síndrome metabólico	Insuficiencia cardíaca Post-infarto. Nefropatía diabética. Proteinuria / microalbuminuria. Hipertrofia VI. Fibrilación auricular. Síndrome metabólico. Tos inducida por IECA	Insuficiencia cardíaca. Post-infarto.	Insuficiencia cardíaca. Enfermedad renal crónica terminal.
VI: ventricular izquierda			

Adaptado de: Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology, *J Hypertension* 2007

las obtenidas con cualquiera de los grupos de fármacos utilizados de forma aislada. Cuando la asociación tiene efecto aditivo, la reducción de PA puede ser el doble. Además, las asociaciones alargan la duración del efecto antihipertensivo, permiten la utilización de dosis más reducidas, con lo que disminuye la incidencia de efectos secundarios y mejora el cumplimiento terapéutico. Se puede iniciar tratamiento directamente con 2 fármacos en los casos que se requiera un descenso PAS de más de 20 mmHg y de 10 en PAD.

4. Bibliografía

- 1 KEARNEY, P.M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K. y cols. Global burden of hipertensión: análisis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223.
- 2 STAMLER, J.; STAMLER, R.; NEATON, J.D.: Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 152: 598-516.
- 3 VASAN, R.S.; BESER, A.; SESHADRI, S.: Residual lifetime risk for developing hipertensión in middle-aged women and men: the Framingham heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003-1010.
- 4 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. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- 5 Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. *Lancet* 2003; 362:1527-1545.
- 6 KAPLAN, N.: *Hipertensión clínica*. 2006. Lippincott Williams & Wilkins 9ª edición.
- 7 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology, *J Hypertension* 2007.
- 8 Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004b; 292: 1440-1446.
- 9 DICKINSON, H.; MASON, J.; NICOLSON, D.; CAMPBELL, F.; BEYER, F.; COOK, J.; WILLIAN, B.; FORD, G. J.: Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure. A systematic review of randomized controlled trials. *Hypertens* 2006; 24: 215-233.
- 10 SACKS, F.; SVETKEY, L.; VOLLMER, W.: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approach-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial

- ches to stop hipertensión (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.
- 11 STEVENS, V.; OBARZANEK, E.; COOK, N.: Long term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hipertensión Prevention, Phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134:1-11.
- 12 CORNELISSEN, V.; FAGARD, R.: Effect of resistance training on resting blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23:251-259.
- 13 WHELTON, S.P.; CHIN, A.; XIN, X.; HE, J.: Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136:493-503.
- 14 JULIUS, S.; NESTIBTT, D.; EGAN, B.; WEBER, M.; MICHELSON, E.; KACIROTI, N.: Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685-97.
- 15 WHO/ISH Writing Group 2003 World Health Organization/Internacional Society of Hipertensión statement on management of hipertensión. *J Hypertens* 2003; 21:1983-1992.
- 16 PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358: 1033-1041.
- 17 ALLHAT officers and Coordinators. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
- 18 PSATY, B.; SMITH, N.; SISCOVICK, D.: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies uses as first line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534-2544.

Capítulo 6. Casos clínicos

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Cristina Garmendia Fernández

Consulta de Hipertensión Arterial. Unidad de Medicina Interna.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

La HTA es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes en cuanto a frecuencia; a continuación, mostramos algunos casos, más o menos representativos de la práctica diaria, en relación al desarrollo diagnóstico, y los aspectos más importantes en cuanto al manejo terapéutico se refiere.

Caso clínico 1

Se trata de un varón de 65 años, derivado a la consulta de HTA del centro por: "HTA sin control a pesar de tratamiento con tres fármacos".

Los antecedentes personales del paciente eran: HTA conocida desde hace años en tto con 3 fármacos, negaba consumo de alcohol, era fumador de 20 c./día, y bebedor de un 1 café al día. Presentaba además una estenosis mitral reumática, grado funcional I, tratada con valvuloplastia percutánea; y se encontraba habitualmente en FA. Hipercolesterolemia. Sus antecedentes familiares reseñables eran: HTA y cardiopatía isquémica, padre: IAM a los 70 años de edad, en padre. Su tratamiento habitual era: Doxazosina 6 mg/d, Irbesartan 150 mg/d, Indapamida 2 mg/d, Digoxina, ACO, Lovastatina.

Como se ha indicado, es derivado a consulta por niveles de TA habituales aproximados de 160/100; encontrándose por lo demás asintomático.

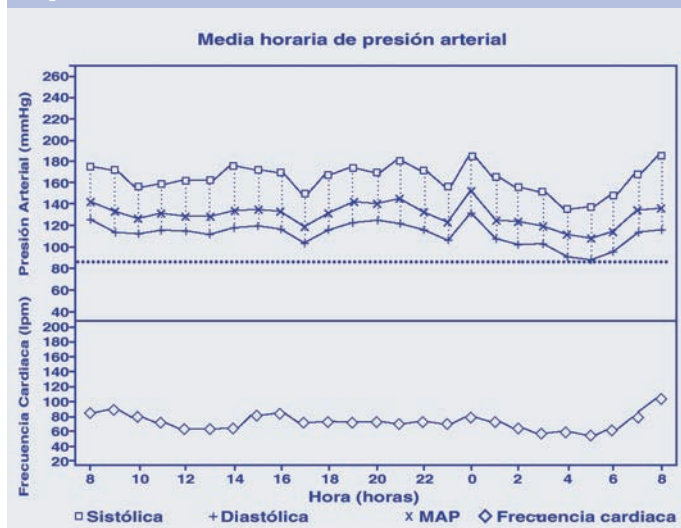
Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

En su exploración física destacaba: PA: 208/114 mmHg. FC. 80 lpm. Peso 85 Kg, Talla 168 cm. IMC: 30. Perímetro cintura de 114cm PVC: normal. C y C: Pulso Carotideo: Palpables y simétricos TORAX. AC: arrítmica, chasquido de apertura, soplo diastólico mitral II/IV. AP:MVC.ABDOMEN: No soplos abdominales. No masas ni organomegalias. EEII: Pulso popliteo: Palpables y simétricos. No edemas. Signos de insuficiencia venos crónica en extremidades inferiores. Examen neurológico normal.

Las pruebas complementarias realizadas fueron:

- **Hemograma:** Hemoglobina 17.30gr/dl Hematocrito 52.80 % V.C.M 88 um³ Leucocitos 10.33 miles/m³ (FÓRMULA NORMAL). Plaquetas 119.00 miles/mm³
- **Bioquímica:** Colesterol total 180 mg/dl; Colesterol HDL45 mg/dl; Colesterol LDL105 mg/dl; Colesterol VLDL22 mg/dl; Glucosa 90; creatinina: 1,3; Urea: 50; Na 143; K: 4,2 **TSH basal:** 1.84 uU/ml, **T4 libre:** 1,15 ng/dl
- **Proteinuria:** 84.78 mg/24h MICOalbuminuria: 40 mg/gr.
- **Rx Tórax :** Cardiomegalia.
- **ECG:** Fibrilación auricular con respuesta ventricular a 90 lpm. Signos de hipertrofia ventricular izquierda.

Figura 1. MAPA



Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

- **Ecografía renal:** Riñón derecho de 11 cm de eje máximo de características normales. Riñón izquierdo 10,5 cm.
- **EcoDoppler renal:** sin datos de hipertensión vascularrenal
- **Mapa:** media de PA diurna:166/115 mmHg, nocturna 158/105 mmHg y de 24 horas: 162/110 mmHg

Comentarios

- I Son varias las cuestiones que caben plantearse en este caso, entre ellas debemos destacar, ¿cuál es el riesgo cardiovascular real del paciente?, ¿presenta el paciente signos aparentes de lesión en órgano diana añadido?, ¿en qué medida disminuiría éste con el mejor control de dichos riesgos?, ¿cuántos de ellos son realmente modificables?, ¿Qué medidas son las indicadas?.
- I En cuanto a la primera es importante el abordaje TOTAL riesgo cardiovascular, no sólo de cada factor de riesgo individual sino de la suma de los que presenta. Para ello debemos aplicar tablas ya conocidas que nos ayudan en el día a día. Así en este caso podemos reseñar como factores de riesgo varios: edad, sexo, HTA mal controlada, sobrepeso, tabaco e hipercolesterolemia; así como historia familiar previa de enfermedad cardiovascular.
- I En la actualidad, los índices más utilizados para establecer riesgo en Europa son los del estudio SCORE (del que se habla más ampliamente en otro capítulo), según el cual, el riesgo de nuestro paciente se halla en niveles muy altos de desarrollar enfermedad clínica en 10 años. (Véase Figura 2).
- I Dichas tablas no tienen en cuenta el IMC o perímetro abdominal, (que en nuestro caso no sería necesario), aunque no debemos olvidarlos. (Véase Tabla 1 en página siguiente).

De todos los factores descritos, podemos clasificarlos en aquellos modificables y los que no lo son según el esquema siguiente, en el que se resaltan los de nuestro caso:

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial.
Casos clínicos

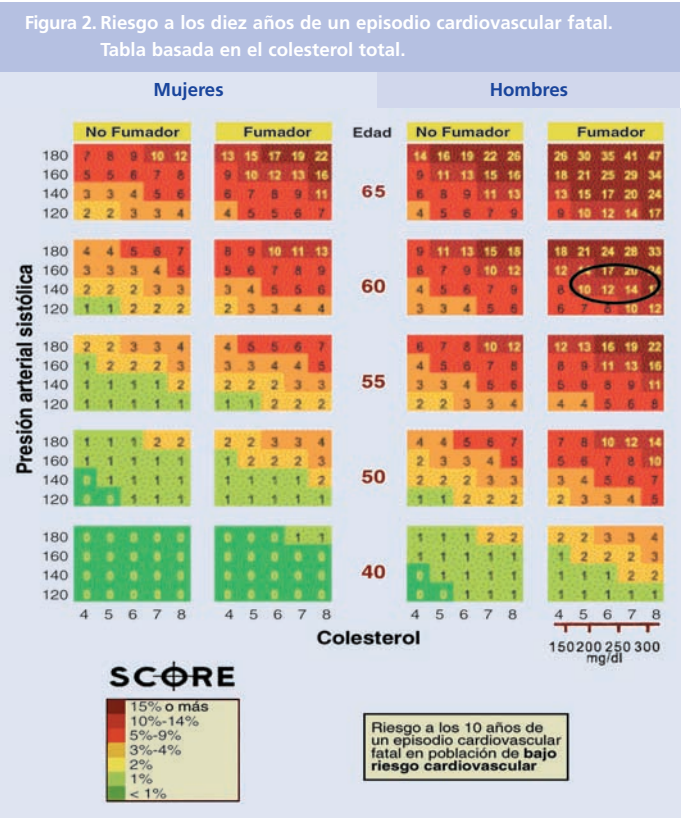


Tabla 1. Relación entre Índice de Masa Corporal (IMC) y Riesgo Cardiovascular	
IMC	Riesgo Cardiovascular
18,5 - 24,9	Promedio
25,0 - 29,9	Aumentado
30,0 - 34,9	Alto
35,0 - 39,9	Muy alto
> 40,0	Extremadamente alto

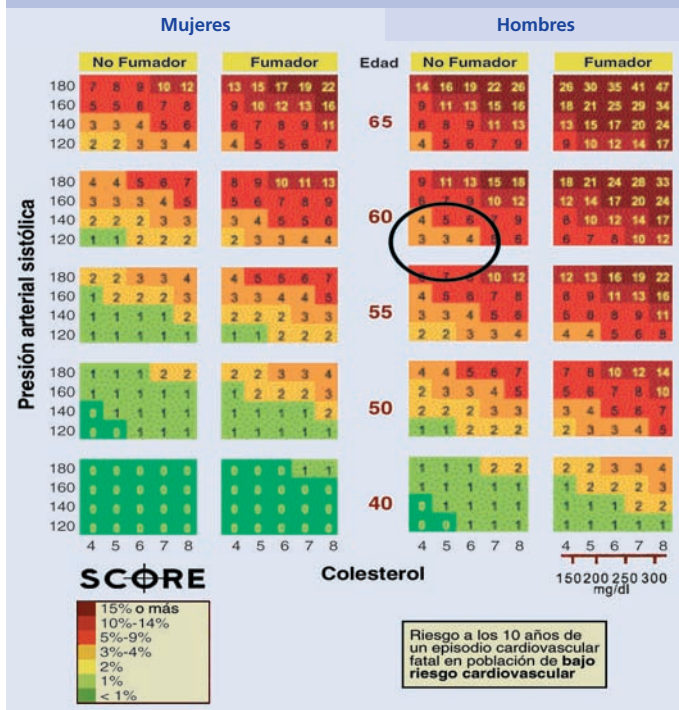
Son al menos cuatro los factores sobre los que podemos actuar: el hábito tabáquico, el peso, los niveles de lípidos, la HTA y los hábitos de vida. Con una intervención adecuada de ellos, y en relación con el SCORE, su nivel podría ser reducido a niveles menores de aproximadamente un 3% de riesgo en 10 años:

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

Tabla 2. Factores de Riesgo Cardiovascular	
Factores no modificables	Factores modificables
- Edad	- Hipertensión
- Sexo	- Dislipemia (CT; HDL-C; LDL-C; TG)
- Raza	- Tabaquismo
- Genética	- Obesidad abdominal (Perímetro cintura: - H>102 cm,-M>88cm)
- Historia familiar de ECV prematura	- Diabetes Mellitus
- Episodios CV previos	- Sedentarismo
- Episodios Cerebrovasculares previos	

En cuanto a la presencia de lesión en órgano diana, debemos comprobar la presencia o no de los siguientes elementos: Hipertrofia ventricular izquierda, Evidencia de placa aterosclerótica vascular (espesor íntima-media carótida>0,9), Incremento de la creatinina sérica (H: 1,3-1,5mg/dL; M: 1,2 - 1,4 mg/dL), presencia

Figura 3. Riesgo a los diez años de un episodio cardiovascular fatal.
Tabla basada en el colesterol total.



Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial.
Casos clínicos

de Microalbuminuria (30 mg/gr) o el índice tobillo-brazo. Nuestro paciente presentaba al menos presencia de microalbuminuria en orina, así como signos electrocardiográficos de Hipertrofia ventricular izquierda asociada. De esta manera, podemos ya encuadrar el caso en cuanto al riesgo y a las medidas terapéuticas necesarias a aplicar de acuerdo con las guías de 2007 de la ESH-ESC:

Tabla 3. Intervención sobre la PA según la EHS (2007)					
Otros FR, LO o enfermedad	Normal	Normal alta	Grado 1	Grado 2	Grado 3
	TAS 120-139 o TAD 80-84	TAS 130-139 o TAD 85-89	TAS 140-159 o TAD 90-99	TAS 160-179 o TAD 100-109	TAS ≥180 o TAD ≥ 110
Sin otros FR	No intervención sobre la PA	No intervención sobre la PA	Cambios estilo de vida varios meses, si la PA no se controla tto farmacológico	Cambios estilo de vida varias semanas, si la PA no se controla tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato
1-2 FR	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida varias semanas, si la PA no se controla tto farmacológico	Cambios estilo de vida varias semanas, si la PA no se controla tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato
≥3 FR , LO, SM	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida y considerar tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico	
Diabetes	Diabetes Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida + tto farmacológico			
Enfermedad CV o renal establecida	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato				
FR: Factores de riesgo; LOD: Lesión órganos diana; SM: Síndrome Metabólico					

* (ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007 Sep;25(9):1751-62).

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

Comentarios

- I Según la Guía de la SEH/ SEC de 2007 define la hipertensión como resistente o refractaria al tratamiento cuando un plan terapéutico que incluya atención a los cambios de estilo de vida y la prescripción de al menos tres fármacos (incluyendo un diurético) en dosis adecuadas fracasa en el control de la PAS y PAD. En la Tabla 4 se exponen las principales causas de hipertensión resistente y de falsa hipertensión resistente, uno de los motivos de derivación de hipertensión arterial desde atención primaria a atención especializada (a una consulta especializada de HTA). En la Tabla 5 se exponen los criterios habituales de derivación de HTA desde atención primaria a una consulta especializada de HTA.
- I Como queda patente por lo expuesto anteriormente son imprescindibles las recomendaciones en cuanto a los hábitos higiénico- dietéticos en este caso. La abstención absoluta del tabaco, aisladamente podría conseguir un descenso importante del riesgo cardiovascular global.
- I Así mismo, la mejoría en cuanto al IMC y/o perímetro abdominal, junto con la realización de ejercicio aerobio habitual, podría redundar en un descenso persé del riesgo así como contribuir a una mejora en el control, de manera aislada de la HTA.
- I La realización de ejercicio habitual se ha demostrado como un índice de mortalidad de origen cardiovascular, con independencia de otros factores de riesgo específicos. Es, en principio, razonable la recomendación de realizar de 30 – 45 min. diarios de actividad creciente (caminar, jogging, natación). En todo caso es importante desaconsejar la realización de ejercicio pesado, en presencia de un mal control de la TA, en espera de controles mejores que lo permitan.
- I En cuanto a las medidas dietéticas, además de las dirigidas a la consecución de una pérdida ponderal, es recomendable la limitación de la cantidad de sal en las comidas hasta < 5 g/ día. Y en cualquier caso recordar al paciente que un consumo excesivo y habitual de la sal en la dieta se asocia al desarrollo de una hipertensión arterial resistente a otras medidas terapéuticas.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

- I Sin embargo es habitual, en nuestra experiencia que son éstas las medidas en las que menos éxito obtenemos en la mayoría de los casos.
- I En relación a las medidas terapéuticas farmacológicas, en este caso es probablemente importante recordar los antecedentes Personales del paciente cardiológicos, en lo que se refiere a la Fibrilación auricular crónica; el paciente que nos ocupa tomaba de manera habitual digital para controlar nodo AV y mantener frecuencias cardíacas normales. Dada la ausencia aparente de contraindicación en su historia, podríamos plantear su sustitución por un agente beta-bloqueante que pudiera desempeñar el mismo efecto antiarrítmico, con optimización de su tratamiento antihipertensivo. Así mismo sería razonable la optimización en el resto de su tto habitual en cuanto a las dosis o potencia del ARA II, fármaco de elección para el manejo de la microalbuminuria y de la HVI, así como la utilización de diuréticos tiazídicos a dosis plenas si fuera preciso para el control tensional. Todo ello de manera progresiva y con plazo de espera razonable para comprobar resultados, de éstas así como de las medidas higiénico –dietéticas previas descritas y sin olvidar continuar con el control periódico de la dislipemia, en este caso manteniendo como objetivo un LDLc inferior a 100 md/dl.

Tabla 4. Causas de HTA resistente y de falsa HTA resistente

Causas de hipertensión resistente:

- Pobre adherencia al plan terapéutico
- Fallo en la modificación de los estilos de vida, incluyendo: ganancia de peso, ingesta excesiva de alcohol
- Toma prolongada de sustancias que elevan la presión arterial (regaliz, cocaína, glucocorticoides, AINE, etc.)
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- Hipertensión de causa secundaria no sospechada
- Daño orgánico irreversible o poco reversible
- Sobrecarga de volumen por tratamiento diurético inadecuado, insuficiencia renal progresiva, elevada ingesta de sal o hiperaldosteronismo

Causas de falsa hipertensión resistente:

- Hipertensión de consulta aislada (de bata blanca)
- Uso de manguitos no adecuados
- Pseudohipertensión

Adaptado de: Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology, *J Hypertension* 2007

Prevenção primaria de la arteriosclerosis en la hipertensi3n arterial. Casos cl3nicos

Tabla 5. Criterios de derivaci3n de HTA desde atenci3n primaria a una consulta especializada de HTA.

- Hipertensos <30 a1os.
- Sospecha de HTA secundaria no medicamentosa.
- HTA resistente al tratamiento.
- HTA con insuficiencia renal y/o anomal3as de la funci3n renal (hematuria, proteinuria > 0,5 g/l).
- HTA en el embarazo.
- Necesidad de MAPA: Confirmaci3n diagn3stica, sospecha "bata blanca", HTA enmascarada.
- Otros criterios posibles: Aumento progresivo de la PA a pesar de un tratamiento correcto, HTA de dif3cil manejo y asociaci3n otros FRCV, HTA con lesi3n de 3rgano diana (exigencia de control excelente de la PA), tratamiento de algunas urgencias hipertensivas.

Caso cl3nico 2

Se trata de una mujer de 31 a1os, derivada a consulta por HTA mal controlada a pesar de tratamiento, con niveles ambulatorios habituales de 160/90. En cuanto a sus antecedentes personales presentaba HTA conocida desde hace tiempo con mal control. No fumadora. No h3bito en3lico, sin otros AP de inter3s, sus Antecedentes Familiares; padre HTA. Abuelo IAM < 50 a1os. El tratamiento habitual que segu3a era: Atenolol 100/ 24 h, Valsartan: 160 mg/ d3a, Lecardipino 20mg/ d3a y Clonazepam.

Su exploraci3n f3sica en consulta PA: 130/93, C y O. Peso : 62Kgs, Talla 165cm, IMC: C y C: car3tidas RR y SS, sin soplos, no adenopat3as. TORAX: AC: R3tmica, sin soplos; AP: MVC. ABDOMEN: No masas ni organomegalias. EEII: No edemas, no signos de TVP. Las pruebas complementarias llevadas a cabo en consulta fueron:

- **Hemograma:** Leucos: 5570./ μ L, Hb: 12,10 g/dL, Plaquetas: 225.000/ μ L.
- **Bioqu3mica:** Glu: 89 mg/dL; Creatinina: 0,90mg/dL; ColT: 101mg/dL; (HDL: 40; LDL: 56); Tgs: 26 mg/dL, Na 144mmol/l; K: 2,9 mmol/l. TSH: 2,03 μ u/ML; T4l: 1,54 ng/dl.
- **S. Orina.** Normal. **0 24 horas:** ClCr: 78 ml/min; Microalbuminuria: <1,3mg/L. **O.24 horas:** Adrenalina: <6 μ g/24h; NA: <30 μ g/24 h; Dopamina: 129 μ g/24h; Metanefrinas totales: <234 μ g/24h; Cortisol 24h: 159 μ g/24h.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

Comentarios

- I Llama la atención en este caso la marcada hipopotasemia que presentaba la paciente a pesar de tomar aparentemente de manera correcta fármacos antihipertensivos, que en ninguna medida deberían contribuir a ésta. En la comprobación de analíticas previas aportadas con posterioridad, se hacía evidente esta tendencia. Con estos datos se hace necesario descartar la presencia de un hiperaldosteronismo como causa primordial de la HTA en paciente joven con hipopotasemia mantenida.
- I Con este criterio se realizan las siguientes pruebas complementarias, siguiendo el protocolo descrito posteriormente:
 - **Det. Sangre:** Cortisol: 11,1 µg/dl; Renina: <0,10 ng/ml/h; Aldosterona: 378 pg/ml (10-105); Cortisol tras 1mg Dexametasona: 1,1 µg/dl.
 - **Test de sobrecarga salina:** Renina dec: < 0,10 ng/ml/h; Aldosterona: 646 pg/ml (10-105).
 - **TAC abdomino – Pélvico:** nódulo suprarrenal izquierda de 2 cm. ADENOMA.

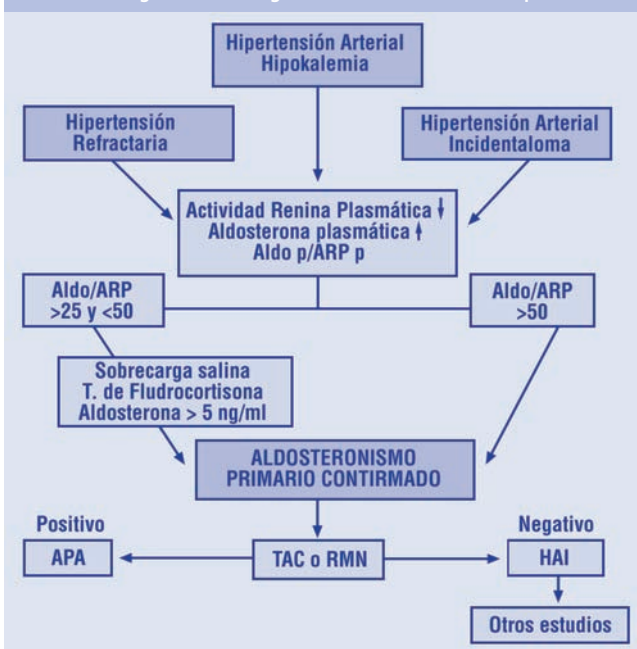
Figura 1. TAC



Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

- La prevalencia del hiperaldosteronismo primario como causa de hipertensión es muy variable en las distintas series, de tal manera que varía del 1 -11%. Las causas más frecuentes son: 70% hiperplasia suprarrenal, 30% adenoma suprarrenal. Existen casos muy raros asociados a carcinoma de suprarrenal. El dx (descrito en el siguiente algoritmo), debe realizarse sólo en aquellos pacientes en los que exista asociación de HTA resistente real, así como hipopotasemia no inducida. En los casos en los que se demuestre presencia de adenoma suprarrenal, el tratamiento de elección es la SUPRARRENALECTOMIA LAPAROSCOPICA, con tto previo con espironolactona.
- En nuestra paciente fue llevada a cabo dicha intervención, quedando posteriormente con niveles normales de TA sin tratamiento.

Cuadro 1. Algoritmo de diagnóstico del aldosteronismo primario



Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

Caso clínico 3

Nuestro siguiente caso se trata de un varón de 20 años, derivado a consulta especializada para control de su HTA previa conocida. Descrito buen control previo, asintomático por lo demás.

Sus antecedentes personales eran: HTA conocida desde los 17 años. Estudio previo al diagnóstico para descartar secundarismo negativo. TCE severo a los 14 años. Epilepsia residual. Fumador 10c/día. Ejercicio físico habitual. No dislipemia previa. Antecedentes Familiares: No HTA. CI en abuela. El tratamiento habitual que seguía previamente era: Valproato 500: 1c/8h, Higrotona: 1 comp./ día y Atenolol: 50 mg/ día.

La exploración física en consulta TA: 164/104; FC: 60 lpm, Peso 83 Kgs, Talla: 184 cm. C y C: carótidas RRYSS, no adenopatías. TORAX: AC: Rítmica a 60 lpm, No soplos. AP: MVC. ABDOMEN: no masas ni organomegalias, no soplos. EEII: no edemas, no TVP, pulsos+. Exploracion Neurológica: Normal.

En cuanto a las pruebas complementarias solicitadas podemos describir:

- **Hemograma:** Leucocitos: 5990./ μ L; Hb: 16 gr/dl; Plaquetas: 13600/ μ L.
- **Bioquímica:** Gluc: 86 mg/dl; Urea: 44 mg/dl; Creat: 0,8 mg/dl; Col T: 175 mg/dl (HDL: 63, LDL: 101); Tgs: 55mg/dl; Na: 142 mmol/L; K: 3,41mmol/L., **TSH:** 2.12 μ U/ml; T4: 1.09ng/dl.
- **S.Orina:** Normal. **O. 24 horas:** ClCr: 81,28ml/min, Micro-albuminuria: 36,30mg/L.
- **ECG:** RS a 60lpm, normal.
- **Rx Tórax:** Normal.

Comentarios

- Desde la primera visita llama la atención en nuestro paciente algunos detalles, como son la juventud del diagnóstico y el aparente mal control de la tensión en relacion con los con-

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

troles que refería. Con estos datos se solicitaron monitorización de la TA continua mediante Holter de TA, que demostró el mal control habitual, así como un Doppler de arterias renales (a pesar de que se describía en su historial previo un estudio de despistaje de HTA secundaria que incluía una ECO ABDOMINAL normal.

- **Mapa:** TA media diurna: 168/95; Nocturna: 152/81; TA media: 164/91.
 - **Ecodoppler renal:** riñones de tamaño normal. Doppler de a. renal derecha normal. Se detecta flujo arterial de alta velocidad cercano a aorta en AR izquierda. Sospecha de ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL.
- Se realizó RM con Gadolinio que confirmó el hallazgo de la presencia de DISPLASIA FIBROMUSCULAR DE LA ARTERIA RENAL IZQUIERDA con PSEUDOANEURISMA SECUNDARIO.

Figura 1. RM



- La Hipertensión renovascular es la segunda causa en frecuencia de la HTA secundaria, con una prevalencia del 2% de los casos de HTA seguidos en centros especializados. En pacientes ancianos su causa más probable es la aterosclero-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

sis, en pacientes jóvenes es más frecuente encontrar displasia fibromuscular.

- La hipertensión renovascular debe ser sospechada, sólo en aquellos casos de presentación abrupta, o en los que se produzca un empeoramiento repentino y de difícil tratamiento en un paciente con HTA previa. El gold Standard del dx sigue siendo la arteriografía, tras realización previa de doppler arterial, seguido de RM con gadolínico o TAC con contraste.
- El tratamiento de elección para esta situación es la ANGIOPLASTIA . Tan sólo se debe reservar el tratamiento médico para aquellos paciente con historia previa de más de 10 años de HTA, con estenosis poco significativas, en los que se prevé la progresión de la aterosclerosis. En estos casos debe introducirse tto antiagregante, estatinas, y tto antiHTA con varios fármacos que deben incluir tiazidas, antagonistas del calcio e IECAs si no existe estenosis bilateral de la arteria renal.
- El control posterior a la angioplastia a nuestro paciente fue correcto permaneciendo sin tratamiento, con niveles normales de TA posteriores.

Bibliografía

- 1 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'colaboration: "Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials", *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
- 2 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'Collaboration: "Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renine-angiotensine system", *J Hypertens* 2007;25:951-958.
- 3 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

- Hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology, *J Hypertension* 2007.
- 4 HANSSON, L.; ZANCHETTI, A.; CARRUTHERS, S.G.; DAHLOF, B.; ELMFELDT, D.; JULIUS, S.; MENARD, J.; RAHN, K.H.; WEDEL, H.; WESTERLING, S.: "Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirine in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial", *Lancet* 1998;351:1775-1762.
 - 5 HAYNES, R.B.; MCDONALD, H.P.; GARG, A.X.: "Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications", *JAMA* 2002;288:2880-2883.
 - 6 GROPELLI, A.; GIORGI, D.M.; OMBONI, S.; PARATI, G.; MANCIA, G.: "Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking", *J Hypertension* 1992;10:495-499.
 - 7 MUNDAL, R.; KJELDSEN, S.E.; SANDVIK, L.; ERIKSEN, G.; THAULOW, E.; ERIKSEN, J.: "Predictors of 7-years changes in exercise blood pressure: effects of smoking physical fitness pulmonary function", *J Hypertension*, 1997: 245-249.
 - 8 OTTEN, J.; PITZI HELLIWIG, J.; MEYERS, L.D.: *The Dietary reference intake: the essential guide to nutrients requirements*. Washington DC: National Academies Press;2006.
 - 9 CUTLER, J.A.; FOLLMAN, D.; ALEXANDER, P.S.: "Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview", *Am J Clin Nutri* 1997;65:S643-S651.
 - 10 SANVIK, L.; ERIKSEN, J.; THAULOW, E.; ERIKSEN, E.; MUNDAL, R.; RODAHLK.: "Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men", *N Engl J Med* 1993;328:533-537.
 - 11 JENNINGS, G.L.: "Exercise, blood pressure: Walk,run or swim?", *J Hypertension* 1997;15:567-569.
 - 12 FAGARD, R.H.; BJORSTAD, H.H.; BORJESSON, M.; CARRE, F.; DELIGIANNIS, A.; VANHEES, L.: "European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients

Prevención primaria de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. Casos clínicos

- with hypertension", *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:326-331.
- 13 HEALEY, J.S.; BARANCHUK, A.; CRYSTAL, E.; MORILLO, C.A.; GARFINKLE, M.; YUSUF, S.; CONNOLY, S.J.: "Prevention of atrial fibrillation with angiotensine-converting enzyme inhibitors and angiotensine receptors blockers: a meta-analysis", *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-1839.
 - 14 VASBINDER, B.G.C.; NELEMANS, P.J.; KESSELS, A.G.H.; KROON, A.A.; DE LEEUW, P.W.; VAN ENGELSHOVEN, J.M.A.: "Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis", *Ann Intern Med* 2001;135: 401-411.
 - 15 AURELL, M.; JENSEN, G.: "Treatment of renovascular hypertension", *Nephron* 1997;75:373-383.
 - 16 GANGULY, A.: "Primary aldosteronism", *N Engl J Med* 1998;339:1828-1834.
 - 17 KAPLAN, N.M.: "The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences", *J Hypertens* 2004;22:863-869.
 - 18 REISCH, N.; PECZKOWSKA, M.; JANUSCEWITCZ, A.; NEUMANN, H.P.: "Pheochromocytoma: presentation diagnosis treatment", *J Hypertens* 2006;24:2331-2339.
 - 19 GIMM, O.; KOCH, C.A.; JANUSCEWITCZ, A.; OPOCHER, G.; NAUMANN, H.P.: The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004;31:45-60. Ilias I, Pacak K.. Current Approaches and recommendent algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479-491.

Capítulo 7

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN EL TABAQUISMO

Bárbara Steen

Unidad de Neumología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

1. Introducción¹

El tabaquismo es una enfermedad crónica que en más de un 80% de los casos se inicia antes de los 20 años de edad, que se mantiene en el tiempo por la dependencia que produce la nicotina, y que ocasiona una serie de manifestaciones clínicas entre las que destacan los trastornos respiratorios, los trastornos cardiovasculares y la frecuente aparición de tumores en diferentes localizaciones. La dependencia que ocasiona la nicotina hace que el tabaquismo sea considerado como una drogodependencia, ya que cumple los criterios relativos a la dependencia de sustancias adictivas definidas en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV)*.

El consumo de tabaco constituye la principal causa de muerte y muerte prematura en los países desarrollados. En España el tabaquismo sigue siendo muy prevalente; así, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2006 la prevalencia del consumo de cigarrillos en nuestro país es de 29.95%, cifra que, aunque menor al 30.97% obtenido en la Encuesta de 2003 (y claramente inferior a la descrita en 1995 (36.9%)) sigue estando entre las más altas de Europa.

El tabaco o *Nicotiana tabacum* es una planta solanácea de origen americano; la hoja del tabaco está compuesta por agua y materia seca (compuestos orgánicos e inorgánicos). El humo del tabaco se origina como consecuencia del proceso de combustión del tabaco, teniendo dos componentes: la corriente principal, pro-

Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo

ducida por la calada del fumador, y la corriente secundaria o lateral, derivada de la combustión espontánea del producto. La composición exacta del humo del tabaco aún no es del todo conocida; el estudio de los componentes se realiza clasificando éstos en dos partes: la fase gaseosa y la fase de partículas. La fase de partículas, además de por el agua, está constituida fundamentalmente por la nicotina y el alquitrán (residuo pesado constituido por hidrocarburos aromáticos policíclicos que queda tras eliminar el agua y la nicotina) además de por bencenos, metales, insecticidas, etc., mientras que la fase gaseosa está compuesta fundamentalmente por monóxido de carbono, óxido de nitrógeno, amoníaco, ácido cianhídrico, hidrocarburos volátiles, alcoholes y otros.

La nicotina es un alcaloide que se absorbe a nivel orofaríngeo y pulmonar; la absorción es muy rápida y una vez que ha llegado a la sangre se distribuye rápidamente por el organismo: en 7 segundos ya está en el cerebro y en 15-20 segundos ha llegado a las partes más distales de las extremidades inferiores. Desde la sangre periférica la nicotina va a actuar sobre distintos sistemas del organismo pero es su acción a nivel cerebral, sobre el sistema dopaminérgico-mesolímbico, la responsable de la adicción ya que genera una sensación placentera lo que ocasiona que el individuo tenga avidez por la readministración de la sustancia. La nicotina, como cualquier otra droga, produce refuerzo, adicción, tolerancia y, cuando se deja de administrar, síndrome de abstinencia.

2. Fisiopatología de la arteriosclerosis en fumadores^{2,3,4}

El consumo de tabaco aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares ya que favorece la arteriosclerosis. Este hecho ya era conocido en la primera mitad del siglo XX pero es a partir del estudio de Minnesota, y sobre todo del estudio Framingham cuando se establece claramente la relación dosis-efecto (cada 10 cigarrillos fumados al día incrementa un 18% la

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo

mortalidad en los hombres y un 31% en las mujeres) y se introduce el concepto de “factor de riesgo”. Unos años después, en 1986, el *Multiple risk factor interventional trial (MRFIT)* pone de manifiesto dos hechos: primero, que el tabaco es un factor de riesgo que incide sobre la mortalidad y la incidencia de enfermedades cardiovasculares; segundo, que tiene un efecto sinérgico sobre otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, la hiperlipemia y la diabetes.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que los fumadores tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y además tienen mayor riesgo de muerte por estas enfermedades. En la tabla que se muestra a continuación (Tabla 1) se ponen de manifiesto dichos riesgos relativos (RR).

Tabla 1. Riesgos relativos		
Enfermedad	RR de enfermedad	RR de muerte
Cardiopatía isquémica	1.3-2.4	2.5
Accidente cerebrovascular	1.5-2	1.5
Enfermedad vascular periférica	6-8	1.5

Dentro de las numerosas sustancias que se derivan de la combustión del tabaco, hay tres que están más implicadas en la aterogénesis: la nicotina, el monóxido de carbono y el cadmio. A continuación analizaremos los efectos que causan estas sustancias, entre otras, sobre el sistema cardiovascular:

1. EFECTOS DE LA NICOTINA. Alrededor del 30% de la nicotina de la sangre del fumador se encuentra en forma libre y va a actuar sobre el sistema nervioso central, los ganglios autonómicos y la médula suprarrenal estimulando la liberación de catecolaminas que ocasionarán un incremento de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y las resistencias periféricas, lo que, a su vez, condiciona un incremento de la demanda de oxígeno por parte del miocardio. Por otra parte se ha demostrado que la nicotina favorece la descamación de las células del endotelio capilar facilitando la adherencia plaquetaria lo que favorecería

Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo

la liberación de factores estimulantes de la proliferación de células de la capa muscular. Por otra parte, diversos estudios revelan que la nicotina por si misma es causa de miocardiopatía por tres vías: ocasiona trastornos oxidativos de las mitocondrias del miocardio, produce estrechamiento de los pequeños vasos coronarios y parece que tiene efecto tóxico sobre la fibra cardíaca.

2. EFECTOS DEL MONÓXIDO DE CARBONO (CO). El CO es uno de los principales constituyentes la fase gaseosa del tabaco. Atraviesa la membrana alveolocapilar y se une a la hemoglobina, por la que tiene una afinidad muy superior a la del oxígeno (O₂), formando la carboxihemoglobina (COHb). Los fumadores tienen alrededor de un 16-18% de COHb en su sangre, frente al 0.2-5% de los no fumadores; la COHb produce lesiones en las fibras cardíacas (necrosis focal y degeneración mitocondrial) y en el endotelio de los distintos territorios vasculares; esta lesión endotelial favorece la adhesión plaquetaria y, en última instancia, la proliferación de las células de la capa muscular. Por otra parte, la COHb favorece la hipoxia tisular ya que disminuye la capacidad de la sangre para transportar oxígeno, lo que, a su vez, produce policitemia. Estos hechos, unidos a la mayor demanda de O₂ por el miocardio causada por la nicotina, facilitan la isquemia miocárdica.

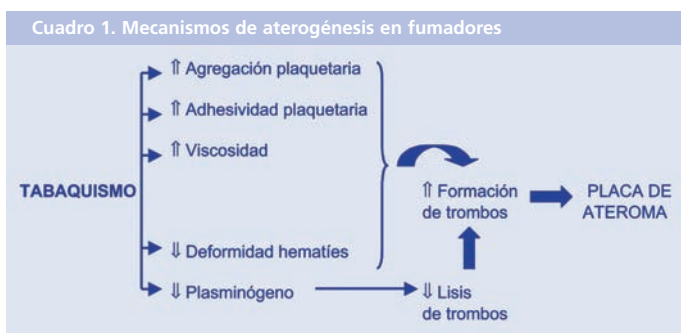
3. EFECTOS DEL CADMIO. El cadmio no se retiene en el filtro por lo que se acumula en el organismo del fumador; teniendo en cuenta que el humo del tabaco contiene entre 0.1-0.2 mg de cadmio por cigarrillo, un fumador habitual llegaría a acumular entre 13-52 mg a lo largo de su vida. El cadmio tiene efecto hipertensivo a través de varios mecanismos: efecto natriurético, efecto vasoconstrictor, elevación de la actividad renina y alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas.

4. OTROS EFECTOS. Algunos estudios han demostrado la inhibición de la ciclo-oxigenasa en fumadores, lo que genera una disminución en los niveles de prostaciclina (agente inhibidor de la agregación plaquetaria) y un incremento de los nive-

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo

les de tromboxano (agente vasoconstrictor y estimulante plaquetario). Por otra parte, el tabaco ha sido implicado en la disminución de la vida media plaquetaria, en el aumento de la adherencia de plaquetas, en el aumento de la viscosidad del plasma y en la disminución de la capacidad de deformación de los hematíes, favoreciendo así la formación de trombos.

En el siguiente Cuadro 1 se resumen los mecanismos de aterogénesis en fumadores:



3. Patología cardiovascular derivada del consumo de tabaco^{5,6,7}

Cuando hablamos de enfermedad cardiovascular asociada al consumo de tabaco consideramos una serie de entidades que, de forma resumida, exponemos a continuación:

1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR. El tabaco constituye un factor de riesgo para las alteraciones de la circulación cerebral, facilitando la aparición de lesiones isquémicas cerebrales al favorecer la aterosclerosis cerebral. El 55% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) se deben al tabaco. Los hombres fumadores tienen un 40% más de posibilidades de tener un ACV que los no fumadores, cifra que se dispara al 60% en el

Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo

caso de las mujeres. El riesgo es dosis-dependiente y se reduce con el abandono del tabaco, de tal forma que a los 5 años de la suspensión del consumo se iguala el riesgo con los no fumadores (siendo mayor la disminución del riesgo los 2 primeros años tras el abandono).

Pero el tabaco no solo favorece la aparición de lesiones isquémicas cerebrales, también aumenta el riesgo de tener una hemorragia subaracnoidea, se cree que por la labilidad vascular derivada del daño crónico que el tabaco ocasiona en el endotelio.

2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA (CI). La CI es más frecuente en fumadores que, además, tienen un riesgo incrementado de muerte por parada cardíaca; el riesgo es, al igual que en el caso del ACV, dosis-dependiente, y también se reduce rápidamente el riesgo de CI tras el abandono del tabaco. Sin embargo, sólo el 43-45% de los pacientes diagnosticados de CI dejan de fumar, y esta continuidad en el consumo aumenta el riesgo de estenosis tras angioplastia, ocasiona más complicaciones postoperatorias tras un by-pass e incrementa la tasa de reinfarto en aquellos tratados con terapia trombolítica (un 20% frente al 5.1% de los que dejan de fumar). Por otra parte, distintos estudios han puesto de manifiesto que la medicación vasodilatadora y beta-bloqueante tiene menor efecto en los fumadores.

3. VASCULOPATÍA PERIFÉRICA. El tabaco es el factor de riesgo más importante para la arteriosclerosis de arterias abdominales y de miembros inferiores (destacar a este nivel la tromboangeitis obliterante o enfermedad de Buerger), siendo la carboxihemoglobina la máxima responsable de su aparición. El cese del tabaquismo es el mejor tratamiento en estos casos, reduciendo hasta en un 50% las complicaciones.

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA). Algunos estudios han puesto de manifiesto elevaciones de la tensión arterial de corta duración coincidiendo con el consumo de tabaco lo que genera una tensión arterial media más elevada al final del día.

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo

Además el tabaco tiene un efecto sinérgico con la HTA como factor de riesgo cardiovascular. Por otra parte, el control de la HTA es más difícil en fumadores ya que el tabaco acelera el metabolismo hepático de algunos fármacos antihipertensivos como el propranolol mediante inducción enzimática por lo que se reduciría el efecto beneficioso derivado de su uso.

5. ANEURISMA DE AORTA (AA). Algunos estudios han puesto de manifiesto que el AA es más frecuente en fumadores pero, sobre todo, que tiene mayor riesgo de sufrir complicaciones como la rotura en relación con el daño crónico del endotelio que ocasiona el tabaco. Como en los casos anteriores, el abandono del consumo reduce los riesgos.

Pero el consumo de tabaco no solo produce patología en los fumadores activos; diferentes estudios han puesto de manifiesto que los fumadores pasivos, expuestos al humo de tabaco ambiental derivado de la corriente secundaria o lateral, tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares que los no expuestos. El humo del tabaco ambiental favorece la aterogénesis y la trombogénesis por mecanismo similares a los de los fumadores activos, precipitando la isquemia aguda en aquellas personas expuestas, aumentando el riesgo de cardiopatía isquémica etc. Diferentes sociedades científicas ya han dado la voz de alarma y han iniciado campañas de concienciación y sensibilización destinadas a proteger a los fumadores pasivos, campañas apoyadas por nuevas leyes como la Ley 28/2005 que regula el uso, la venta, el patrocinio y la publicidad del tabaco, que entró en vigor en nuestro país el 1 de enero de 2006⁸.

4. Prevencción del tabaquismo

Si entendemos prevención como la forma de conservar, cuidar, mejorar y restaurar la salud, la prevención del tabaquismo (sobre todo en adolescentes) debería ser una prioridad para la

Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo

salud pública y debería tener como objetivo fundamental reducir el número de jóvenes que se inician en el consumo de tabaco y retrasar al máximo la edad de comienzo. Cualquier intervención efectiva para prevenir la adicción al tabaco debe basarse en el conocimiento del proceso que lleve a fumar, en la “carrera del fumador”. Para ello se deben recurrir a actuaciones legislativas y políticas (restricciones en la venta y el consumo, restricciones a la publicidad, incremento del precio del tabaco etc) así como actuaciones en el ámbito familiar, escolar y sanitario.

Dentro de la prevención encontramos distintos niveles:

- *Prevención primaria:* entendida como el conjunto de acciones dirigidas a impedir la aparición o disminuir la posible presentación de la enfermedad. Su objetivo es reducir la incidencia y en el caso del tabaco se orienta a tomar medidas para que las personas no lo consuman, evitando factores de riesgo y potenciando factores de protección. Los objetivos fundamentales serían:
 - Reducir el número de jóvenes que se inician en el consumo.
 - Retrasar la edad de inicio.
 - Reducir el número de fumadores mediante consejo y soporte clínico del abandono del tabaco.
 - Reducir el contenido de sustancias nocivas de los cigarrillos.
 - Proteger a los no fumadores de los efectos nocivos del tabaco.
 - Crear un ambiente social negativo para el consumo.
- *Prevención secundaria:* su objetivo es reducir la prevalencia, deteniendo la evolución de la enfermedad mediante actuaciones desarrolladas en la fase preclínica; se trata de localizar y tratar lo antes posible el problema cuya génesis no se ha podido impedir con las medidas de prevención primaria. Es aquí dónde juegan un papel importante los distintos tratamientos para la deshabituación tabáquica como la terapia sustitutiva con nicotina, el bupropion o, más reciente, la vareniclina.

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo

- *Prevencción terciaria*: dirigida a reducir la morbilidad derivada del tabaquismo mediante el tratamiento y la rehabilitación de la enfermedad; su objetivo es evitar complicaciones y recaídas.

Son evidentes los beneficios derivados del abandono del tabaco. Con ello se reduce de forma significativa el riesgo de padecer todo tipo de enfermedades, entre ellas cardiovasculares, tanto para los fumadores activos como para los pasivos, siendo necesarias actuaciones a todos los niveles para reducir la incidencia y la prevalencia de esta epidemia que es el tabaquismo.

Bibliografía

- 1 Encuesta Nacional de Salud de España 2006. <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>.
- 2 KEYS, A.; TAYLOR, H.L.; BLACKBURN, H.; BROZEK, J.; ANDERSON, J.T.; SIMONSON, E.: "Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed 15 years", *Circulation* 1963; 28:381-395.
- 3 KANNEL, W.B.: "Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham", *Am J Cardiol* 1976; 37:269-282.
- 4 STAMLER, J.; WENTWORTH, D.; NEATON, J.D.: "Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?. Findings in 356.200 primary screenees of multiple risk factor intervention trial (MRFIT)", *JAMA* 1986; 256:2823-2828.
- 5 LÓPEZ GARCÍA-ARANDA, V.; GARCÍA RUBIRA, J.C.: "Tabaco y enfermedad cardiovascular", en C.A. Jiménez Ruiz, K.O. Fagerström, eds. *Tratado de tabaquismo*. Aula Médica; 2004. P 129-136.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo

- 6 ABENGÓZAR MUELA, R.; MANZANEQUE ANGULO, A.M.: "Consumo de tabaco y patología vascular", en C.A. Jiménez Ruiz, K.O. Fagerström, eds. *Tratado de tabaquismo*. Aula Médica; 2004. P 137-146.
- 7 "Patología producida por el consumo de tabaco", en C.A. Jiménez Ruiz, ed. *Manuales SEPAR. Tabaquismo*. Aula Médica; 1999. Pag 23-49.
- 8 LEY 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco.<http://www.centraldeestudios.com/disposicionesGeneralesLeyTabaco06.pdf>.

Capítulo 7. Casos clínicos

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN EL TABAQUISMO

Pedro Gargantilla Madera

Servicio Medicina Interna. Hospital El Escorial. Madrid.

Caso clínico 1

Paciente de 45 años, fumadora de 10 cigarrillos días desde hace 20 meses, coincidiendo con la separación matrimonial. La paciente refiere que el primer cigarrillo se lo fuma después de los 30 primeros minutos y que no es el más satisfactorio del día. Hasta este momento no ha realizado ningún intento para dejar de fumar. La paciente refiere que le preocupa la ganancia de peso que se puede producir derivada del proceso de abandono del tabaco.

— *¿Existe algún dato en la historia clínica que no se haya recogido y que sea de especial interés?*

En todo fumador hay una serie de parámetros denominados *Conjunto mínimo de datos diagnósticos del fumador*, que son de obligada cumplimentación en la historia de clínica, puesto que influyen tanto en la actitud terapéutica como en el pronóstico (Tabla 1).

Tabla 1. Conjunto mínimo de datos diagnósticos del fumador

Grado de tabaquismo
- Leve: < 5 paquetes/año y con menos de 15 ppm de CO en aire espirado.
- Moderado: 5-15 paquetes/año y con 15-25 ppm de CO en aire espirado.
- Intenso: > 15 paquetes/año y más de 25 ppm de CO en aire espirado.
Fase de abandono en la que se encuentra (esquema de Prochaska y Diclemente)
Grado de adicción física a la nicotina
- Leve: < 20 cig/día y fuma el primero después de 30 minutos de levantarse y no es el que más necesita.
- Moderado-intento: >20 cig/día, fuma el primer cigarrillo en la primera media hora después de levantarse, es el que más necesitan y refiere intentos previos fallidos.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo. Casos clínicos

Prochaska y Diclemente han clasificado a los fumadores según la fase de abandono en la que se encuentran en: precontemplación, contemplación de alto riesgo y preparación (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Prochaska y Diclemente
Precontemplación
- < 5 paquetes/año.
- CO en aire espirado < 15 ppm.
- No existen otros factores de riesgo.
- No existe enfermedad relacionada con el consumo tabáquico.
Contemplación de alto riesgo
- > 5 paquetes/año.
- CO en aire espirado > 15 ppm.
- Una enfermedad relacionada con el consumo tabáquico.
- Y/o otros factores de riesgo.
Preparación
Pacientes que deben recibir tratamiento intensivo.

El CO de aire espirado fue 15 ppm, por todo ello la paciente presenta un grado de tabaquismo moderado y de la anamnesis se deduce que hay un grado de adicción leve a la nicotina. No tiene ningún factor de riesgo asociado y no existe ninguna enfermedad asociada con el hábito tabáquico.

La paciente rechaza iniciar tratamiento farmacológico, a pesar de que se le explica que las diferentes pautas aumentan la probabilidad de éxito y que reducen los síntomas de abstinencia, por ello se opta por una estrategia conductual.

De forma consensuada se fija una fecha, en las siguientes dos semanas, para el cese definitivo. Se le indica al paciente que se lo comunique a familia, amigos y a compañeros de trabajo, en busca de apoyo y comprensión.

Se le explica de forma pormenorizada las dificultades que va a entrañar el abandono, especialmente en las primeras semanas y los síntomas de abstinencia. Así mismo, se le dan una serie de consejos prácticos (Tabla 3) por escrito y se le proporciona un material de autoayuda. Se fijan una serie de visitas de seguimiento, la primera inmediatamente después de fumar, la siguiente a la semana y la tercera al mes. En cada una de las visitas se felicita a la paciente, ya que no hubo recaídas, y se instaura un nuevo compromiso para dejarlo totalmente.

Prevencción primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo. Casos clínicos

Tabla 3. Consejos prácticos

- Eliminar todos los productos de su entorno relacionados con el tabaco.
- Antes del abandono definitivo debe evitar los lugares en los cuales pasa mucho tiempo (casa, trabajo...).
- Aconsejar la abstinencia total.
- La abstinencia debe ser total (no se puede permitir ni un solo cigarrillo).
- Buscar el apoyo/respeto de otros fumadores de su entorno

Caso clínico 2

Varón de 55 años con AP de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y hábito tabáquico (30 cig/día desde hace aproximadamente 20 años). Acude a consulta solicitando ayuda para dejar de fumar, refiere que lo ha intentado en cuatro ocasiones y que en todas ha recaído. Hasta la fecha el máximo tiempo que ha estado sin fumar ha sido seis meses y que el último intento lo realizó hace un año. El paciente refiere que el abandono le genera ansiedad. No refiere consumo de alcohol ni de otras sustancias tóxicas. Tampoco refiere criterios clínicos de EPOC.

Nuestro paciente presentaba 27 ppm de CO de aire espirado, refiere que fuma el primer cigarrillo entre los 10-15 minutos después de levantarse y es el que más necesita.

Todos estos datos hacen que podamos clasificar a nuestro paciente con un grado de tabaquismo intenso, en fase de contemplación de alto riesgo y con un grado de adicción física severa a la nicotina.

— *¿Cuál es el primer paso que debería realizarse en este paciente?*

El primer paso en un paciente que desea abandonar el consumo de tabaco debe ir encaminado a promover el cese tabáquico, para ello se empleará el esquema clásico de las cinco “A”: Ask, Assess, Advise, Assist y Arrange.

- Ask: Consiste en identificar a los fumadores que acuden a consulta, identificando el *status* de fumador activo, pasivo y exfumador reciente. En nuestro caso nos encontramos ante un fumador activo.
- Assess: Es la evaluación del estado de fumador. Para ello se utiliza el esquema de Prochaska y Diclemente.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo. Casos clínicos

- Advise: El consejo debe ser contundente y personalizado.
- Assist: El tratamiento y asistencia se debe ofrecer a los fumadores que desean dejar de serlo o a aquellos que han dejado de fumar recientemente.
- Arrange: El seguimiento se debe realizar a todos los fumadores dispuestos a dejar de serlo y a los que realicen tratamiento farmacológico para dejar de fumar.

— *Respecto al tratamiento farmacológico, ¿cree que existe indicación en este paciente?*

El tratamiento farmacológico se ajusta a los criterios clínicos del fumador y debe ser individualizado. Los pacientes se pueden clasificar en tres grupos en los cuales se establecen diferentes niveles de actuación (Tabla 4).

En este paciente se inició tratamiento con vareniclina, un agonista parcial selectivo de los receptores alfa4beta2 de las neuronas del área tegmental del mesencéfalo. Dado que es un agonista parcial cumple características comunes de los agonistas y los antagonistas. Por ser un agonista tiene la capacidad de estimular el receptor nicotínico, por lo que controla el *craving* y el síndrome de abstinencia. Por ser antagonista promueve que las recaídas que pueda padecer el paciente no se acompañen de sensación placentera ni de recompensa, haciendo que la recaída no se convierta en un fracaso.

Tabla 4. Tratamiento farmacológico para los fumadores

< 5 paquetes/año Primer cigarrillo después de 30 minutos. < 15 ppm de CO en aire espirado. Dependencia nicotina baja. Consumo cigarrillos bajo-moderado.	> 5 paquetes/año Primer cigarrillo en los primeros 30 minutos > 15 ppm de CO en aire espirado Alta dependencia a la nicotina Consumo cigarrillos moderado-alto	Fumadores de mayor grado de dependencia
Chicles de nicotina Parches de nicotina	Chicles de nicotina Parches de nicotina Bupropion Vareniclina	Spray nasal de nicotina Parches + chicles Nicotina + bupropion/vareniclina

Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo. Casos clínicos

El paciente recibió ayuda psicológica y tratamiento farmacológico durante un periodo de doce semanas y luego se realizó un seguimiento hasta completar el año de seguimiento. El resultado terapéutico fue un éxito y no se produjo ningún efecto adverso de interés durante el tratamiento.

Caso clínico 3

Paciente de 52 años con antecedentes de hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y hábito tabáquico. Acude a la consulta solicitando ayuda para dejar de fumar. Refiere ser fumador de 20 cig/día desde hace más de 20 años, que el primer cigarrillo del día lo consume antes de los primeros treinta minutos y que ha realizado, hasta la fecha tres intentos fallidos, con parches de nicotina.

El paciente refiere que el principal problema que tiene para abandonar definitivamente el hábito tabáquico es el síndrome de abstinencia, inicialmente hay recaídas parciales y al cabo de pocas semanas retorna a su situación basal.

Se ha observado que las recaídas puntuales que tienen los fumadores en las primeras semanas de abstinencia disminuye considerablemente el éxito. Dado que vareniclina ayuda a controlar el *craving* y la ansiedad del síndrome de abstinencia se optó por iniciar tratamiento farmacológico (1 mg dos veces al día durante 12 semanas).

— *Respecto al hábito tabáquico, ¿Qué haría usted?*

Los primeros 3 días los pacientes deben tomar medio miligramo por la mañana, del día 4 al 7 medio miligramo 2 veces al día y a partir del día 8 un miligramo dos veces al día. En los pacientes que empiezan tratamiento con vareniclina está permitido fumar durante la primera semana. El paciente debe dejar de fumar entre el octavo y el catorceavo día, es decir, en la segunda semana el día que el paciente elija. A partir de este momento debe abandonar totalmente el hábito tabáquico.

Prevención primaria de la arteriosclerosis en el tabaquismo. Casos clínicos

— ¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de vareniclina?

Los efectos adversos más frecuentes de vareniclina son las náuseas. Las náuseas, que aparecen en el 28% de los casos, suelen ser de intensidad leve y en la mayoría de los pacientes aparecen durante los primeros días del tratamiento, para desaparecer posteriormente. En cuanto al insomnio, al comparar vareniclina con bupropion, el insomnio aparece con vareniclina en una tasa similar al placebo. Por tanto vareniniclina no aumenta la tasa de insomnio que ya provoca en sí la falta de nicotina. Sin embargo bupropion registra una tasa de insomnio aproximadamente del doble de la que aparece con placebo.

Bibliografía

- 1 BJARVEIT, K.; TVERDAL, A.: "Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day", *Tob Control* 2005; 14(5): 315-20.
- 2 HAUSTEIN, K.O.: *Tobacco or Health*, Berlín, Springer, 2001.
- 3 GONZÁLEZ, D. *et al*: "Varenicline, an 4-2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial", *JAMA*, July 5, 2006 Vol 296, No. 1.
- 4 JIMÉNEZ RUIZ, C.A.; GRANDA, J.I.; SOLANO, S.; CARRIÓN, F.; ROMERO, P.; BARRUECO, M.: "Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo", *Arch Bronconeumol* 2003; 39:514-23.
- 5 JORENBY D.E. *et al*: "Efficacy of Varenicline, an 42 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial", *JAMA*, July 5, 2006 Vol 296, No. 1.
- 6 LAMELA, J.; CASTILLO, J.: "Actuaciones de los médicos y guías de práctica clínica", *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 2-4.
- 7 USDHHS: *The Health Benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General*. Rockville, MD: USDHHS; 1990.
- 8 WEST, R.J.; MCNEILL, A.; RAW, M.: "Smoking cessation guidelines for health care professionals: an update", *Thorax* 2000; 55: 987-99.

Capítulo 8

ATENCIÓN INTEGRAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS

Jesús María Fernández Tabera

Médico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.

Área 8 de Atención Primaria.

Antes de iniciar el presente capítulo sobre atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis, es preciso definir qué es el abordaje global o integral del riesgo cardiovascular. La evaluación de todos los factores de riesgo cardiovascular de un paciente para tratar de forma individual cada uno de ellos, no es un abordaje integral. Un abordaje integral o global del cardiovascular consideraría todos y cada uno de los factores de riesgo, pero además perseguiría identificar el riesgo global del paciente. Esto facilita identificar al paciente en riesgo, estableciéndose así objetivos de control y por tanto indicaciones de intervención más o menos estrictos en función del riesgo cardiovascular individualizado del paciente. De esta manera, unas cifras de tensión arterial o un perfil lipídico podrían ser aceptables para un paciente, mientras que para otro, en base a su riesgo cardiovascular global, podrían ser inapropiadas. Por tanto, aunque en el presente capítulo se exponen los deferentes factores de riesgo cardiovascular, no se debe olvidar que lo más importante es su valoración y abordaje integral, que es lo que realmente tiene impacto sobre la morbi-mortalidad de los pacientes. Por este motivo el apartado 7 del capítulo (Estimación del riesgo vascular) será el más profuso.

1. El por qué de la atención integral del rcv¹ (riesgo cardiovascular)

- Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa principal de muerte prematura en la mayoría de las poblaciones europeas. Son una fuente importante de discapacidad.
- La patología subyacente es habitualmente arteriosclerosis.

Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis

- La muerte, infarto de miocardio e ictus ocurren frecuentemente de manera súbita.
- La ocurrencia de las ECV está estrechamente asociada con hábitos de vida y factores de riesgo modificables.
- La modificación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) ha demostrado de forma inequívoca que reduce la mortalidad y la morbilidad. (Estudio INTERHEART, MONICA, etc..).

Entre otros estudios destaca el INTERHEART²: estudio de casos-control sobre ECV llevado a cabo en 52 países. Se estudió el impacto que supondría el control de nueve factores, seis de los cuales eran factores de riesgo (HTA, cociente ApoB/ApoA, tabaco, diabetes, obesidad abdominal, estrés psicosocial,) y tres protectores (consumo regular de fruta y verdura, ejercicio físico, consumo moderado de alcohol) sobre la enfermedad coronaria. La conclusión fue que estos nueve factores son responsables del 90 % del riesgo atribuible de infarto de miocardio en varones y del 94% en mujeres en todas las regiones y grupos étnicos. Los dos factores más importantes son el tabaquismo y la relación apoB/apoA con una relación gradual.

2. Definición y concepto de riesgo cardiovascular:

- El riesgo cardiovascular es la probabilidad de presentar una enfermedad CV (evento coronario, cerebrovascular o muerte) en los próximos 5 ó 10 años
- El *objetivo de su cálculo*, es ayudarnos en la toma de decisiones para la intervención con fármacos en los FRCV (HTA, Dislipemia), identificando a los pacientes de alto riesgo.
- Se debe hacer en *prevención primaria*, ya que los pacientes que han tenido un evento vascular ya son de muy alto riesgo.

3. Utilidad y objetivos del cálculo del riesgo

- Reducir la incidencia de eventos clínicos, primeros o recurrentes, de enfermedad coronaria, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica.

Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis

- El objetivo final es prevenir discapacidad y la muerte prematura.

4. Tipos de riesgo cardiovascular según las enfermedades cardiovasculares incluidas

Según los eventos que incluyan:

- Riesgo Coronario total:
 - Angina, IAM y muerte coronaria
- Riesgo de Infarto o riesgo coronario “duro”:
 - IAM
 - Muerte coronaria
- Riesgo Cardiovascular:
 - IAM, angina, Ictus, AIT y muerte cardiovascular
- Riesgo de muerte cardiovascular:
 - Muerte cerebrovascular, muerte coronaria y cualquier otra muerte cardiovascular

5. Factores de riesgo cardiovascular mayores

- Edad: Hombre mayor de 45 años ó Mujer mayor de 55 años.
- Historia familiar de enfermedad CV prematura:
Hombre <55 a. ó Mujer <65 a.
- Tabaquismo
- HTA
- Diabetes Mellitus
- LDL-col.
- HDL-col.
- FACTOR PROTECTOR: HDL-col

6. Factores de riesgo novedosos

- Inflamación (PCR)
- Factores protrombóticos: Fibrinógeno / Factores de coagulación.
- Homocisteína
- Estrés oxidativo

Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis

7. Estimación del riesgo vascular

Existen dos métodos de cálculo de RCV: cualitativos y cuantitativos. Los cualitativos se basan en la suma de factores de riesgo y clasifican al individuo en riesgo leve, moderado y alto riesgo; los cuantitativos nos dan un número que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo; la forma de cálculo es a través de programas informáticos, basados en ecuaciones de predicción de riesgo, o las llamadas *tablas de riesgo cardiovascular*, que ahora pasaremos a describir.

Las tablas de riesgo cardiovascular más utilizadas están basadas en la ecuación de riesgo del estudio de Framingham. Las más importantes desde el punto de vista de la práctica clínica en nuestro ámbito profesional son: Framingham clásica, Framingham por Categorías, tabla REGICOR, tablas del proyecto SCORE.

7.1. Las tablas de Framingham (Tabla 1)

Es el método recomendado por el grupo PAPPS- semFYC, entre otros; tiene como *ventajas* que podemos asumir si no tenemos datos de HDL-colesterol una cifra de 48 mg/dl en varones y de 58 mg/dl en mujeres; además si no tenemos un electrocardiograma (EKG), consideraremos que no presenta HVI, por lo que conociendo su condición de diabetes o no, con datos de su hábito tabáquico, colesterol total y presión arterial sistólica, podríamos realizar un cálculo aproximado de su riesgo cardiovascular, asumiendo lo anteriormente expuesto.

Consideramos como inconvenientes de esta tabla:

- Está basada en el estudio de Framingham, una población americana con una mayor prevalencia y riesgo de enfermedad cardiovascular que la nuestra, y aunque algunos estudios indican que la predicción de riesgo es aceptable en el Norte de Europa, otros creen que sobrestima el riesgo en otras poblaciones, como Italia o España, por lo que tendríamos que tener cierta cautela en estos casos.
- No considera dentro de sus variables la historia familiar de enfermedad coronaria precoz (se considera antecedente fami-

Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis

Tabla 1. Tablas de riesgo de Framingham clásica

Mujer edad	Puntos	Hombre edad	Puntos	HDL-c mg/dl	Puntos	Colesterol total	Puntos	PAS	Puntos
30	-12	30	-2	25-26	7	139-151	-3	98-104	-2
31	-11	31	-1	27-29	6	152-166	-2	105-112	-1
32	-9	32-33	0	30-32	5	167-182	-1	113-120	0
33	-8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1
34	-6	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-139	2
35	-5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-149	3
36	-4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4
37	-3	40-41	5	47-50	0	263-288	4	161-172	5
38	-2	42-43	6	51-55	-1	289-315	5	173-185	6
39	-1	44-45	7	56-60	-2	316-330	6		
40	0	46-47	8	61-66	-3				
41	1	48-49	9	67-73	-4				
42-43	2	50-51	10	74-80	-5				
44	3	52-54	11	81-87	-6				
45-46	4	55-56	12	88-96	-7				
47-48	5	57-59	13						
49-50	6	60-61	14						
51-52	7	62-64	15					Otros factores	Puntos
53-55	8	65-67	16					Tabaquismo	4
56-60	9	68-70	17					Diabetes: Hombres	3
61-67	10	71-73	18					Mujeres	6
68-74	11	74	19					Hipertrofia Vizda	9

Puntos y riesgo coronario a los 10 años

Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
<1	<2%	9	5%	17	13%	25	27%
2	2%	10	6%	18	14%	26	29%
3	2%	11	6%	19	16%	27	31%
4	2%	12	7%	20	18%	28	33%
5	3%	13	8%	21	19%	29	36%
6	3%	14	9%	22	21%	30	38%
7	4%	15	10%	23	23%	31	40%
8	4%	16	12%	24	25%	32	42%

liar positivo si puede documentarse una enfermedad coronaria clínica o muerte súbita en un familiar de primer grado menor de 55 años si es hombre o de 65 años si es mujer).

- Tampoco contempla otros factores de riesgo como triglicéridos (sobre todo si se acompaña de una cifra baja de HDL-colesterol), fibrinógeno, homocisteína, etc.
- No se puede aplicar en paciente con una enfermedad cardiovascular manifiesta.

Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis

- Predice el riesgo mejor en personas de mayor edad que en jóvenes.
- No son adecuadas par individuos que presenten un único factor de riesgo (dislipemia, HTA o diabetes) grave. En el caso de diabetes, probablemente se infravalore el riesgo ya que hoy en día este se equipara a la prevención secundaria.

7.2. Tablas de Framingham por categorías

Con el fin de adaptar la ecuación de Framingham a las recomendaciones del NCEP y JNC se publican las tablas de Framingham por categorías (Wilson) en 1998. Posteriormente en 1999, Grundy realiza una modificación de las tablas anteriores considerando diabetes como glucosa basal superior a 126 mg/dl (acorde con los nuevos criterios de la ADA) y como novedad introduce el riesgo de presentar lo que llaman “hard CHD” o eventos duros (muerte coronaria, IAM no fatal, angina inestable). Además no solamente podemos utilizar el riesgo absoluto de enfermedad coronaria total o eventos duros, sino que también podemos ver el riesgo relativo en una tabla reflejada en colores, esto tiene mayor importancia en las personas mayores ya que en estos el riesgo absoluto aumenta con la edad por el efecto de la aterogénesis. El riesgo relativo viene definido como el cociente entre el riesgo absoluto y el riesgo bajo, considerado como tal el de aquella persona de la misma edad con TA < 120/80, colesterol total < 200 mg/dl, no fumador, no diabético, HDL colesterol > 45mg/dl. Es el método recomendado por la American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC).

Según algunos autores la exactitud de este método por categorías es similar al anterior de variables continuas. Características de estas tablas:

- Se ajusta a las recomendaciones nacionales del NCEP y JNC, puntuando los factores de riesgo en base a su severidad (“categorías”).
- Utiliza una variable menos, ya que no considera la HVI diagnosticada por EKG.
- Se puede utilizar el concepto de riesgo relativo en una tabla de colores.

Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis

- Incluye la probabilidad de “eventos duros”, objetivo fundamental en los ensayos clínicos.

Los inconvenientes serían los mismos que los enumerados con anterioridad ya que utiliza las mismas variables, salvo las categorías de lípidos y tensión arterial y que no tiene en cuenta la HVI.

7.3. Ecuación de Framingham calibrada. Estudio REGICOR³. (Tabla 2)

En ausencia de estudios poblacionales de cohorte, se ha propuesto mecanismos para calibrar la función de riesgo coronario de Framingham atendiendo a la prevalencia local de los factores de riesgo cardiovascular y a la incidencia de acontecimientos coronarios. El riesgo producido por las combinaciones de factores de riesgo es mucho menor que en la clásica.

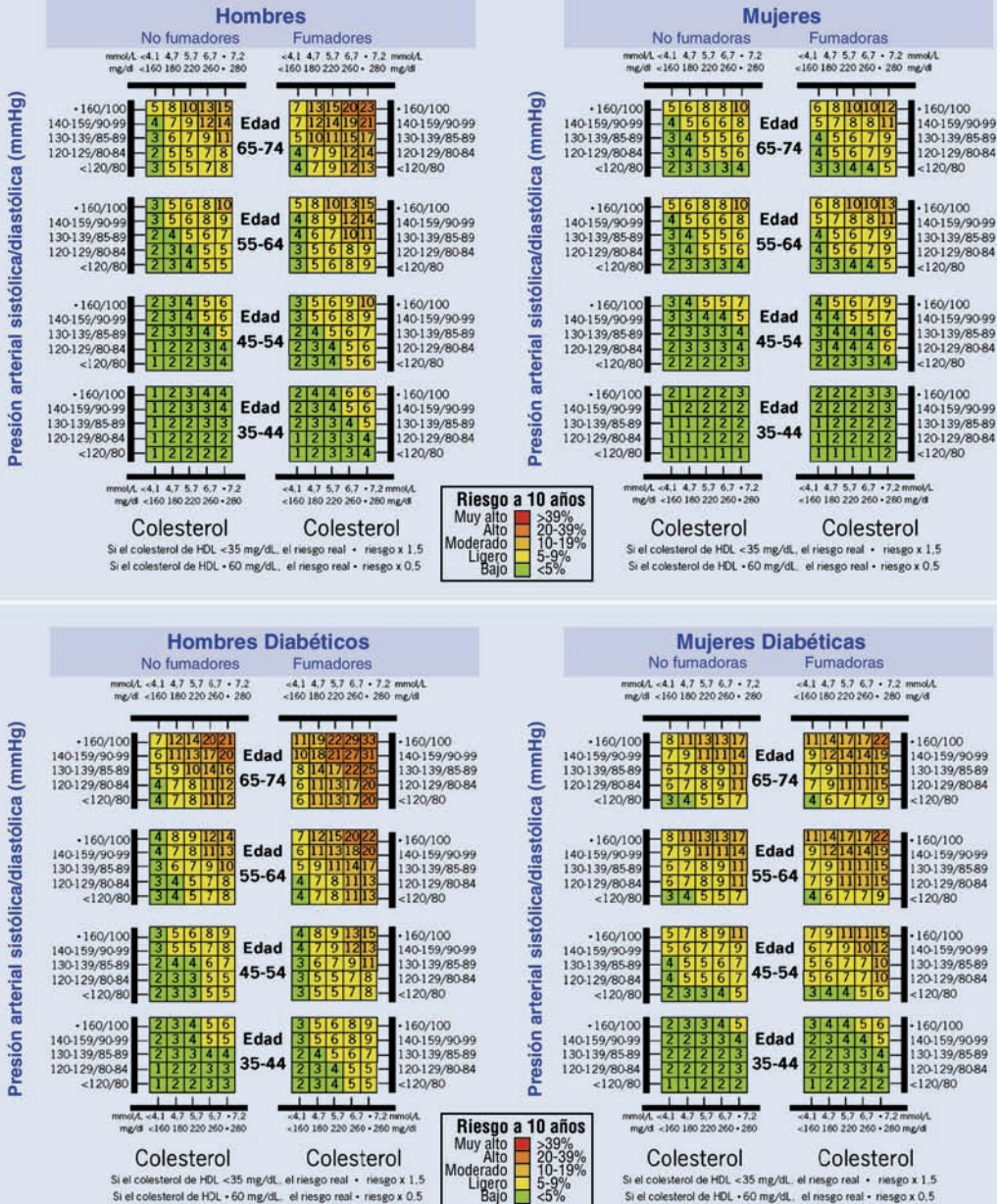
Las tablas no han sido validadas por el procedimiento de base poblacional ni prospectivo.

7.4. Proyecto SCORE⁴ (Systematic Coronary risk evaluation). (Véase Tabla 1 de página 90)

- Ensambla una serie de datos comunes de estudio de cohortes de 12 países europeos.
- Riesgo cardiovascular total mejor que riesgo de enfermedad coronaria. Las enfermedades cardiovasculares no coronarias son importantes porque representan una mayor proporción de riesgo cardiovascular en las regiones europeas con baja tasa de incidencia de enfermedad coronaria.
- Estimación de riesgo de eventos cardiovasculares fatales. Los eventos no fatales plantean problemas para el desarrollo de sistemas de estimación de riesgo porque son criticables dependiendo de las definiciones y métodos usados en su comprobación.
- Cambio de umbral de alto riesgo: riesgo cardiovascular para iniciar tratamiento a partir del 5% en 10 años.
- Los gráficos de riesgo son para prevención primaria.
- No separa los gráficos de riesgo para diabéticos. En las personas con diabetes tipo 2 el incremento en el RCV es al menos

Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis

Tabla 2. Tablas REGICOR



Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis

dos veces mayor en varones y cuatro veces en mujeres. Las tablas SCORE pueden, sin embargo usarse para el cálculo de riesgo cardiovascular en diabéticos porque la relación de los factores de riesgo mayores “convencionales” con la enfermedad cardiovascular son casi paralelas en diabéticos y no diabéticos, aunque el riesgo en diabéticos es de un nivel mucho mayor.

Limitaciones:

- Solo consideran los principales factores de riesgo. No incluyen factores como fuerte historia familiar de enfermedad cardiovascular de comienzo temprano, obesidad, triglicéridos.
- No consideran factores de riesgo novedosos: PCR, fibrinógeno, homocisteína.
- El riesgo cardiovascular puede ser mayor que el indicado por la tabla en: sujetos sedentarios, obesos, con importantes antecedentes familiares de ECV prematura, con triglicéridos elevados, HDL bajo y sujetos asintomáticos con evidencia preclínica de aterosclerosis.

8. Limitaciones del cálculo del riesgo cardiovascular

- El riesgo cardiovascular es un hecho continuo; la presencia de otros factores de riesgo (obesidad, antecedentes familiares...) puede condicionar un mayor RCV.
- Valores extremos en los factores de RCV confieren riesgo no calculado por las tablas.

9. Conclusiones

- El cálculo de riesgo es una herramienta útil en la toma de decisiones importantes en prevención de las enfermedades cardiovasculares.
- Con sus ventajas e inconvenientes es mejor utilizar cualquiera de las tablas de riesgo que ninguna.
- En poblaciones de menor riesgo coronario, como la nuestra, debemos realizar estudios que adapten las predicciones de RCV.

Atención integral del riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la arteriosclerosis

10. Bibliografía

- 1 BROTONS, C.; ROYO-BORDONADA, M.A.; ÁLVAREZ-SALA, L.; ARMARIO, P.; ARTIGAO, R.; CONTHE, P.; DE ÁLVARO, F.; DE SANTIAGO, A.; GIL, A.; LOBOS, J.M.; MAIQUES, A.; MARRUGAT, J.; DIDAC, M.; RODRIGUEZ-ARTALEJO, F.; SANS, S.; SUÁREZ, C.: "Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención cardiovascular (CEIP)", *Revista Esp. Salud Pública, Atención Primaria, Nefrología, Semergen, Rev Clínica Española, Neurología, Arteriosclerosis, Hipertensión, Avances en diabetes*, 2004-2005.
- 2 YUSUF, S.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S.; DANS, T.; AVEZUM, A.; LANAS, F.; MCQUEEN, M.; BUDAJ, A.; PAIS, P.; VARIGOS, J.; LISHENG, L.: "Interheart study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study", *Lancet* 2004 Sep 11-17; 364 (9438): 937-52.
- 3 MARRUGAT, J.; SOLANAS, P.; D'AGOSTINO, R.; SULLIVAN, L.; ORDOVAS, J.; CORDÓN F.; RAMOS, R.; SALA, J.; MASIA, R.; ROHFS, I.; ELOSUA, R.; KANNEL, W.B.: "Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada", *Rev. Esp. Cardiol* 2003;56(3):253-61.
- 4 CONROYA, R.M.; PYÖRÖLA, K.; FITZGERALD, A.P.; SANS, S.; MENOTTI, A.; DE BACKERE, G.; DE BACQUERE, D.; DUCIMETIE'REF, P.; JOUSILAHTI, P.; KEILH, U.; NJØLSTAD, I.; OGANOVJ, R.G.; THOMSEN, T.; TUNSTALL-PEDOE, H.; TVERDAL, A.; WEDELN, H.; WHINCUP, P.; WILHELMSEN, L.; I.M.: "Graham, on behalf of the SCORE project group. Estimation on ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project", *European Heart Journal* (2003) 24, 987-1003.

Capítulo 8. Casos clínicos

PREVENCIÓN PRIMARIA GLOBAL DE LA ARTERIOSCLEROSIS. APROXIMACIÓN A LAS ESCALAS DE RIESGO VASCULAR

Carlos Guijarro Herraiz

Consulta de Riesgo Vascular. Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Profesor Asociado Patología Médica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

1. Introducción

En el presente capítulo se ilustrará la utilidad del empleo de las escalas de riesgo vascular en la valoración de tres pacientes con cifras ligeramente elevadas de algunos factores de riesgo. La mayoría de los pacientes con enfermedad aterosclerosa establecida no presentan cifras marcadamente elevadas de un factor de riesgo, sino una combinación de alteraciones ligeras o moderadas. La valoración separada de estas alteraciones da una idea falsa del grado de riesgo. Es precisamente la valoración conjunta la que ofrece una mejor aproximación al riesgo real del paciente: en este contexto clínico es donde las escalas de riesgo vascular muestran su valor.

Casos clínicos

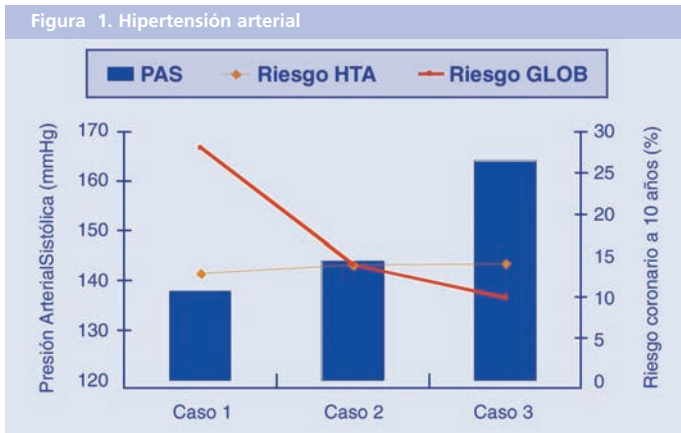
Consideremos el caso de tres pacientes consecutivos que acuden a una valoración en una consulta de atención primaria especialmente motivada por el control de la presión arterial. :

- Caso 1. Presión arterial 138/86 mm Hg ('normal-alta')
- Caso 2. Presión arterial 144/94 mm Hg (HTA grado I)
- Caso 3. Presión arterial 164/104 mmHg (HTA grado II)

Prevención primaria de la arteriosclerosis. Aproximación a las escalas de riesgo vascular. Casos clínicos

A primera vista, partiendo exclusivamente de las cifras de presión arterial, el paciente 3 es el que podría parecer más preocupante atendiendo al criterio de la presión arterial, tal como queda reflejado en la Figura 1. Sin embargo, sabemos que los pacientes no ‘fallecen’ del colesterol o de la presión arterial, sino de las complicaciones vasculares derivadas de las mismas.

Figura 1- HTA y riesgo vascular. En la figura se muestran los valores de presión arterial sistólica (PAS), el riesgo coronario atribuible a la hipertensión (línea amarilla) y el riesgo vascular global estimado a partir de la ecuación de Framingham (línea roja). Como puede apreciarse, la gradación de riesgo entre los pacientes 1-3 se invierte completamente cuando se tienen en cuenta el resto de los factores de riesgo, no exclusivamente la presión arterial.



Escalas de riesgo vascular

Intentemos pues mejorar la valoración de nuestros tres pacientes. Las escalas de riesgo pretenden integrar la información referente a varios factores de riesgo para clasificar los pacientes en distintos grados de riesgo. El riesgo más a menudo estimado es el riesgo de padecer enfermedad coronaria (angina, infarto agudo de miocardio, muerte de causa vascular), incluyendo con menos frecuencia el riesgo de ictus.

La escala más simple, consiste en el simple recuento de los factores de riesgo. Esta aproximación nos acerca al riesgo vascular de los pacientes, pero es excesivamente simplista fundamentalmente por su aproximación cualitativa. Adicionalmente, no afina en la interacción de distintos factores de riesgo.

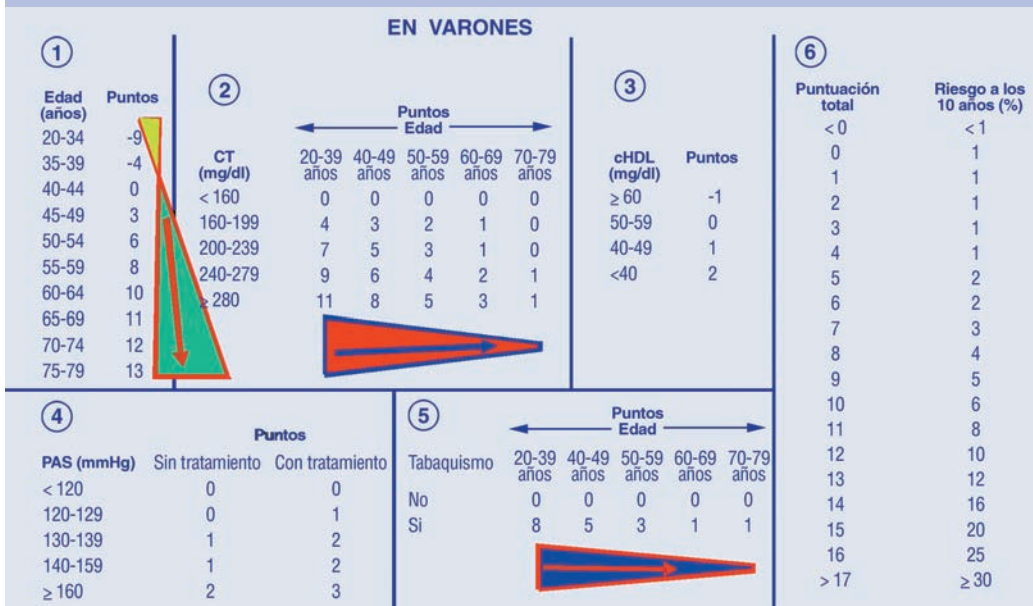
Las aproximaciones cuantitativas integran la información de distintos factores de riesgo y tienen un grado más elevado de

Prevencción primaria de la arteriosclerosis. Aproximación a las escalas de riesgo vascular. Casos clínicos

sofisticación en la interacción de los factores de riesgo. Tomemos como referencia la estimación de riesgo del estudio de Framingham. Existen ligeras variantes para el cálculo del riesgo vascular a partir de la cohorte de Framingham. Recientemente se ha propuesto una simplificación mediante un cálculo de puntos atribuibles a distintos valores de los factores de riesgo, que se combinan de modo variable¹. Como puede apreciarse en la Figura 2, el máximo despliegue de puntos es atribuible al factor edad: desde -9 hasta +13, con un total de 22 puntos de despliegue. Otro elemento de interés es la interacción entre la edad y otros factores de riesgo. Como puede apreciarse, el colesterol total contribuye de modo importante (hasta 11 puntos) antes de los 40 años, y de modo marginal (1 punto) en sujetos mayores de 70 años. Algo similar puede decirse de la interacción edad-tabaco. Estos datos refuerzan la convicción del simplismo del mero conteo de Factores de riesgo.

Figura 2. Interacción de la edad y otros factores de riesgo vascular. La asignación por puntos para la estimación del riesgo vascular a partir de la ecuación de Framingham permite valorar cómo la importancia de algunos factores de riesgo (v.gr. colesterol total, tabaco) se modifica de modo importante con la edad del paciente. Ese hecho ilustra la muestra la mayor sofisticación de las ecuaciones de riesgo, frente a la aproximación basada en el simple 'conteo' de factores de riesgo vascular. Referencia 1

Figura 2. Riesgo coronario. Estimación de Framingham



Prevención primaria de la arteriosclerosis. Aproximación a las escalas de riesgo vascular. Casos clínicos

Reexaminemos la estimación del riesgo de nuestros pacientes con la escala de Framingham. Para ello necesitamos los datos reflejados en la Tabla 1: edad, sexo, tabaquismo y cifras de presión arterial sistólica, colesterol total y HDL. Con estos datos nuestro paciente H tendría un riesgo coronario de aproximadamente 28% a 10 años, claramente por encima del punto de corte convencionalmente considerado como ‘alto riesgo’ (20%).

Tabla 1. Principales factores de Riesgo Vascular de tres pacientes atendidos en una consulta.						
Paciente	Presión arterial (mmHg)	Edad (años)	Sexo	Tabaco	Colesterol total (mg/dl)	Colesterol HDL (mg/dl)
1	138/86	55	Varón	Si	250	30
2	144/94	55	Mujer	Si	250	30
3	164/104	55	Mujer	No	250	60

De modo que un paciente con cifras de presión normal-alta, pero en el que concurren otros factores de riesgo, aunque sean moderados, como en el caso actual, puede presentar un riesgo elevado. De hecho, la mayor parte de los pacientes con cardiopatía isquémica son similares a este caso: presentan agregación de factores de riesgo de intensidad moderada, sin que tengan una elevación marcada de uno de ellos. Por este motivo las escalas permiten una mejor identificación del paciente de alto riesgo.

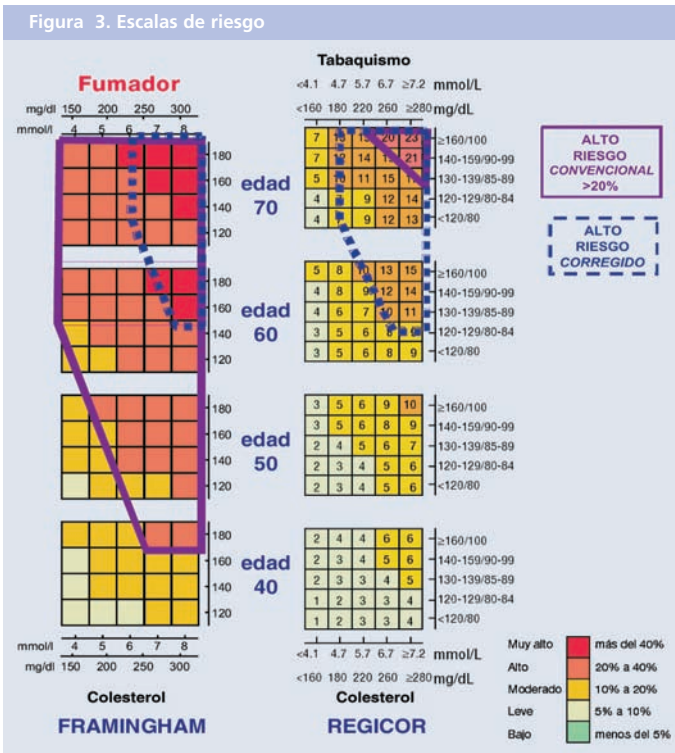
A pesar de la utilidad de las escalas, está claro que éstas tienen importantes limitaciones. En primer lugar, muchas de ellas no incluyen algunos factores de riesgo importantes, como la historia familiar, la obesidad o ‘novedosos’ (como la proteína C reactiva, homocisteína y otros). Otra crítica importante es que la escala por antonomasia se desarrolló a partir de una población Norteamericana (Framingham), donde la prevalencia de enfermedad cardiovascular es superior a la de nuestro medio. Para intentar adecuar la escala de riesgo a la población autóctona, se han desarrollado diversas adaptaciones de la ecuación de Framingham. En nuestro medio, la principal aproximación se ha realizado mediante la calibración de la escala de Framingham a partir de los datos de prevalencia de enfermedad coronaria y de

Prevención primaria de la arteriosclerosis. Aproximación a las escalas de riesgo vascular. Casos clínicos

factores de riesgo vascular recogidos en el Registro Gironi del Cor (REGICOR)². Sin embargo, la aplicación estricta de la tabla REGICOR, identifica como 'de alto riesgo' (>20% a 10 años) a un número muy reducido de candidatos, por lo que su aplicación de este modo minimizaría la importancia del control y tratamiento de los factores de riesgo en la mayoría de la población. En la Figura 3 se muestra la marcada diferencia en la clasificación como 'de alto riesgo' con el empleo de las escalas de Framingham y REGICOR. Diversos autores han propuesto fórmulas intermedias, ya sea reduciendo al 50% la estimación de Framingham, ya sea duplicando la estimación de REGICOR.

En otras palabras, considerando 'de alto riesgo' a los individuos con una estimación > 10% a 10 años con las tablas REGICOR. Como puede apreciarse, esta 'corrección' aproximaría la proporción de la población considerada subsidiaria de interven-

Figura 3. Comparación visual de la clasificación de pacientes de alto riesgo en las escalas de Framingham y REGICOR. Como puede apreciarse, la inmensa mayoría de los varones > 40 años fumadores son considerados como de 'alto riesgo' en la clasificación de Framingham. Por el contrario, la clasificación de REGICOR sólo incluiría como de alto riesgo a un pequeño porcentaje de varones > 70 años, todos ellos hipertensos e hiperlipémicos (resaltados en recuadro morado). Algunas propuestas han intentado conciliar ambas valoraciones estableciendo el 40% de Framingham o el 10% de REGICOR como la diana de 'alto riesgo' (resaltado en recuadro azul intermitente) susceptible de especial atención en la población. Referencias 1 y 2



Prevención primaria de la arteriosclerosis. Aproximación a las escalas de riesgo vascular. Casos clínicos

ción más intensiva con cualquiera de las dos escalas. Sin embargo, ninguna de estas aproximaciones ha alcanzado un consenso amplio en la comunidad científica.

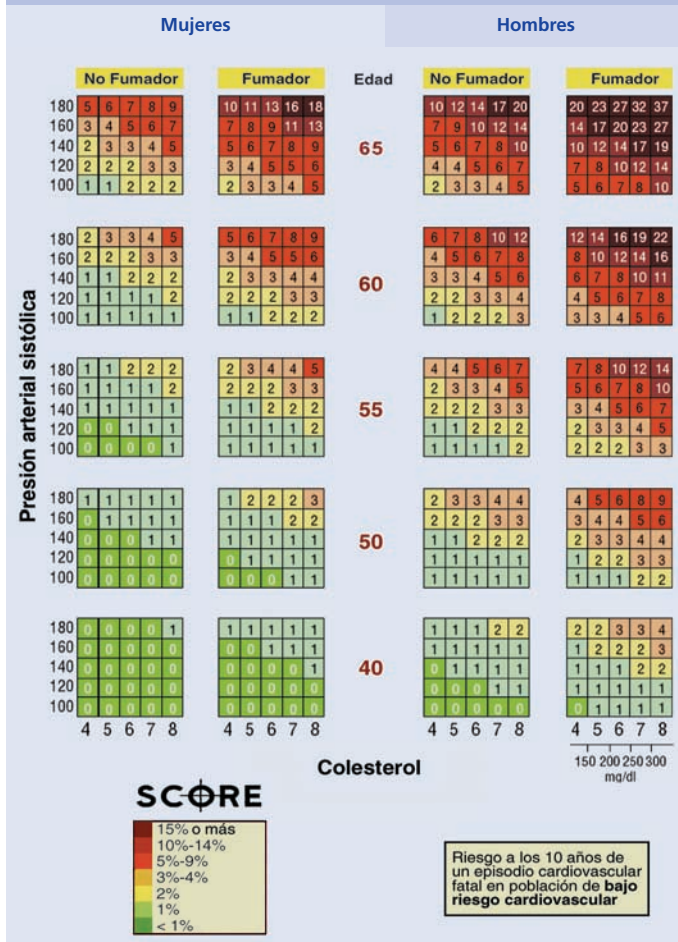
En la actualidad, el consenso más amplio lo ha concitado la aproximación al riesgo vascular del proyecto SCORE, patrocinado por la Sociedad Europea de Cardiología y otras numerosas Sociedades Científicas^{3,4}. En nuestro medio, el Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC), con el concurso de 11 Sociedades Científicas, ha propuesto la escala SCORE como la más adecuada^{5,6}. La escala SCORE se ha desarrollado a partir de múltiples cohortes europeas. A diferencia de la escala de Framingham, el proyecto Score ha utilizado la mortalidad cardiovascular global (no sólo la coronaria) como variable empleada para la valoración del riesgo. Un riesgo de mortalidad cardiovascular del 5% a 10 años equivale (SCORE) Grosso modo al 20% de morbilidad coronaria (Framingham). El proyecto SCORE propone el uso de dos escalas, una para los países del Norte de Europa (mayor riesgo) y otra para los países del Sur de Europa (bajo riesgo, entre ellos España). De cara al futuro, se prevé el desarrollo de escalas específicas para cada uno de los países. Recientemente se ha publicado precisamente una escala específica para España dentro del proyecto SCORE⁷.

A pesar de las limitaciones de todas las escalas de riesgo, el empleo de cualquiera de las mencionadas ayuda en la clasificación relativa del riesgo vascular de los pacientes, al integrar diversos factores de riesgo. El objetivo fundamental de la aproximación al paciente de riesgo vascular es la reducción de la probabilidad de complicaciones cardiovasculares. Por este motivo, la valoración global del riesgo es el paso inicial. Las medidas terapéuticas deben encaminarse hacia la reducción del riesgo global, abandonando la práctica de considerar aisladamente cada uno de los factores de riesgo.

Para finalizar se debe señalar que al calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos la ecuación de Framingham y el proyecto SCORE puede simplificar su valoración. Las tablas ESH – ESC, adoptadas por la SEH-LELHA, permiten valorar los factores de riesgo más allá del tabaco, sexo, colesterol y cifras tensionales, además de tener en cuenta las posibles lesiones subclínicas de suma importancia para evaluar el riesgo vascular global.

Prevencción primaria de la arteriosclerosis. Aproximación a las escalas de riesgo vascular. Casos clínicos

Figura 4. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España⁷.



Lo fundamental para el clínico es realizar una valoración global del riesgo cardiovascular, bien a través de la ecuación de Framingham, del proyecto SCORE, de la clasificación de REGICOR o de las guías ESH – ESC en caso de hipertensión arterial. Pero para facilitar su mejor aplicación en la práctica clínica por cualquiera de estos métodos es importante que sean de manejo sencillo para el clínico y que estén adaptadas a las características de sus enfermos.

Prevención primaria de la arteriosclerosis. Aproximación a las escalas de riesgo vascular. Casos clínicos

Bibliografía

- 1 WILSON, P.W.; D'AGOSTINO, R.B.; LEVY, D.; BELANGER, A.M.; SILBERSHATZ, H.; KANNEL, W.B.: "Prediction of coronary heart disease using risk factor categories", *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
- 2 MARRUGAT, J.; SOLANAS, P.; D'AGOSTINO, R.; SULLIVAN, L.; ORDOVAS, J.; CORDON, F. *et al.*: "Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada", *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
- 3 CONROY, R.M.; PYORALA, K.; FITZGERALD, A.P.; 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.
- 4 TASK FORCE MEMBERS.; GRAHAM, I.; ATAR, D.; BORCH-JOHNSEN, K.; BOYSEN, G.; BURELL, G. *et al.*: "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)", *Eur Heart J* 2007 ;28:2375-414.
- 5 BROTONS, C.; ROYO-BORDONADA, M.A.; ALVAREZ-SALA, L.; ARMARIO, P.; ARTIGAO, R.; CONTHE, P. *et al.*: "Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular", *Clin Invest Arterioscler* 2005;17:19-33.
- 6 GUIJARRO, C. (coord), BROTONS, C.; CAMARELLES, F.; MORENO-GONZALEZ, J.; DEL RIO, A.; MEDRANO, M.; *et al.*: "Prevención Cardiovascular". 1ª Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España, junio 2007, Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007, p. 1-38.
- 7 SANS, S.; FITZGERALD, A.P.; ROYO, D.; CONROY, R.; GRAHAM, I.: "Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España", *Rev Esp Cardiol* 2007;60:476-85.



Trabajando juntos por un mundo más sano