

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad:
CARDIOLOGÍA

Tema:
**ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA
DE LA ENFERMEDAD CORONARIA**

Dr. Hernán Prat Martorell



INTRODUCCIÓN:

La enfermedad aterosclerótica y la enfermedad aterosclerótica coronaria particularmente, es la entidad nosológica más prevalente del mundo y su progresión hacia manifestaciones clínicas severas, parece tener una relación demostrada con ciertos factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como la diabetes, la hipertensión arterial, las dislipidemias y el consumo de tabaco.

Hay estudios que muestran que alrededor del 60% de los pacientes que sufren un infarto de miocardio, presentan uno o ninguno de estos factores de riesgo convencionales. El estudio INTERHEART confirmó que alrededor del 90% de los eventos coronarios se relacionan con 8 factores de riesgo poblacionales: dislipidemia (relación ApoB/Apo A), tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, obesidad abdominal, factores psicosociales, menor consumo de frutas y vegetales y ausencia de actividad física. Un factor positivo, débil, sería el consumo moderado de alcohol.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y MECANISMOS PATOGENÉTICOS:

Hace más de 50 años pudo determinarse que esta enfermedad aparece en la juventud, por autopsias de soldados de la guerra de Corea en que un 77% de ellos tenía ya una lesión arterial primaria llamada "estría grasa". Esta permanece silenciosa por años, creciendo lentamente, estableciendo una lesión en el espacio subendotelial caracterizada por un acumulo de colesterol oxidado, macrófagos, células musculares lisas, factores líticos y otros, siendo recubierto por una cápsula más o menos fibrosa. Esta lesión, alrededor de la década de los 40 años de edad, en asociación a factores de riesgo cardiovascular y carga genética, se complica con fisuras o ruptura en su superficie generándose un trombo que ocluye parcial o totalmente el vaso y manifestándose clínicamente como angina de pecho, o infarto agudo del miocardio fatal o no fatal.

La investigación ha permitido proponer la siguiente cascada de eventos: un fenómeno inflamatorio activo, probablemente sistémico, se presenta en la pared vascular y predispone a la vulnerabilidad de una placa, dando como resultado la generación, sobre ella, de un proceso trombótico, parcial o totalmente oclusivo. Según esto, debió existir previamente un daño sobre el endotelio vascular denominado "disfunción endotelial", desencadenado por señales complejas mucho tiempo atrás, entre las células del endotelio, las células de músculo liso, los monocitos, los macrófagos y las células T. Se supone que el endotelio "intacto" mantiene una acción inhibitoria sobre la adhesión y la activación de las células circulantes y es además, fuente de factores de crecimiento, como de relajación y constricción. Sus propiedades se afectan constantemente por estímulos físicos y químicos crónicos, los cuales pueden hacerlo disfuncionante. De la lista de factores ya mencionados arriba, importa además la combinación de diversos factores, incluyendo una carga infecciosa que portamos habitualmente. El estímulo crónico produce aparentemente la adhesión y migración de monocitos hacia la íntima, sin necesidad de solución de continuidad en la capa endotelial. Esta adhesión es facilitada por las condiciones reológicas del flujo, en especial el estrés de rozamiento.

En forma simultánea, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que circulan en el torrente sanguíneo se pueden precipitar en esta misma pared, una vez reconocidas por medio de receptores endoteliales. Una vez en la pared vascular y estando aún en el espacio extracelular, si son oxidadas ante la presencia de ciertos estímulos no aún totalmente esclarecidos, son iniciadoras del proceso aterogénico.

El óxido nítrico sintetizado por la isoforma i, permite su unión con aniones superóxido, activando factores de transcripción (NF- κ B), que promueven la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1 e ICAM-1), y el factor quimioatrayente de monocitos (MCP), con lo que se establece el puente necesario para la adhesión y migración de células inflamatorias. Se activan los macrófagos que son capaces de generar a su vez numerosos compuestos activos y, además, cambiar la morfología y composición relativa de las placas ateroscleróticas. Entre los factores más importantes se cuentan las interleuquinas, los aniones superóxido, los factores de crecimiento como el factor transformador de crecimiento (TGF β) y el factor derivado de plaquetas (PDGF).

La presencia de las células inflamatorias es crucial para cambiar una lesión aterosclerótica estable a una placa vulnerable. Se presupone que los macrófagos y los linfocitos son las células inflamatorias por excelencia de la placa aterosclerótica. Las células CD4+ que se encuentran normalmente junto a los macrófagos, pueden expresar moléculas en su superficie (por ejemplo HLA DR), que sugieren activación celular. Los macrófagos se convierten, de esta forma, en células que presentan antígenos a los linfocitos a través de las moléculas del sistema HLA.

Este ciclo inflamatorio se ve estimulado a su vez por la intensa liberación de citoquinas como interleuquinas (IL-1 y 6) así como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el cual incrementa adicionalmente los niveles plasmáticos de triglicéridos, estimulando así la secreción adicional del factor tisular (TF) y la vía extrínseca de la coagulación.

El grado de complejidad de la actividad inmune es tal, que el proceso tiene características de afección sistémica. Los marcadores de actividad inflamatoria e inmune se pueden detectar tanto en las arterias comprometidas agudamente, como en las otras arterias. El factor tisular, clave en la cascada trombótica, no sólo es sintetizado a nivel local dentro de las placas ateroscleróticas, sino también en las células apoptóticas que conviven en la placa aterosclerótica y en los monocitos circulantes, lo cual convierte al cuerpo entero en una fuente de trombosis.

Serológicamente con la proteína C reactiva (PCR) como marcador inespecífico de la inflamación podemos evaluar su magnitud. Su utilidad como marcador de riesgo en la práctica clínica ha sido establecida ya que estudios han mostrado que sujetos aparentemente sanos con niveles de PCR en los percentiles superiores, experimentaron una tasa mayor de eventos isquémicos primarios en el seguimiento a largo plazo.

El trombo en la superficie de la placa ateromatosa se reorganiza reepitelizándose y formando histológicamente el aspecto de “capas de cebolla”, con ello crece el tamaño de la placa hacia el lumen. Este proceso está ligado firmemente con la adhesión plaquetaria, por lo que, algún tratamiento que inhiba la adhesión de ellas, puede ser beneficioso en controlar el crecimiento de la placa.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA:

La Enfermedad Coronaria es una patología que aumenta con el envejecimiento de la población. En Chile es la primera causa de muerte (26.4% de ellas). Se manifiesta más precozmente en hombres, pero alrededor de la 7ª década de la vida tiende a igualarse en género. En este cuadro de mortalidad mundial en el 2002, se puede ver que la enfermedad coronaria (CHD) el cáncer y accidente vascular cerebral (AVE) (stroke) son las causas principales de muerte.



FACTORES DE RIESGO CORONARIO Y CARDIOVASCULAR (FRCV):

Hay factores **no modificables** como edad, género y herencia.

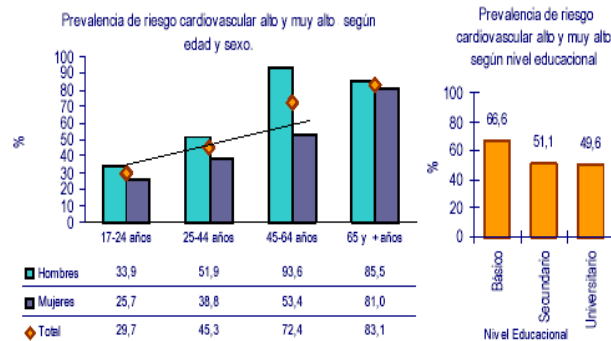
Se sabe que a mayor edad mayor es el riesgo coronario y en todas las tablas de riesgo es el factor más preponderante.

Desde el punto de vista del género, el sexo femenino está protegido, posiblemente por hormonas, hasta el período climatérico. Posteriormente comienza paulatinamente a equipararse con los hombres llegando a ser similar el riesgo en la década de los 70 años.

El siguiente cuadro muestra el riesgo cardiovascular alto o muy alto en población chilena según género, grupo etario y nivel educacional, de la Encuesta Nacional de Salud del 2003.

ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2003 MINSAL

Riesgo cardiovascular alto y muy alto



Metodología: Incluye los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, niveles de colesterol HDL, presencia de hipertensión Arterial, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. El RCV Alto, se define por la presencia de 2 o más factores. RCV Muy alto es en diabéticos o personas con enfermedad aterosclerótica.

Respecto a herencia se ha establecido que, es un factor de riesgo importante el tener familiares directos con eventos coronarios o con muertes atribuidas a ellos (muerte súbita por ejemplo), si han sido en hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años.

Factores modificables:

1.- Dislipidemia:

Hace tiempo que se ha relacionado el rol patogénico de los niveles de Colesterol total con la incidencia de episodios coronarios como infarto agudo del miocardio (IAM), angina estable e inestable. La relación con eventos cerebrovasculares trombóticos no parece tan clara. Un problema es que una proporción de entre 30-50% de los pacientes con enfermedad coronaria tiene niveles "normales" de colesterol sérico. En este sentido cualquier nivel de colesterol que tenga un paciente con enfermedad coronaria (EC) es alto para él y debe ser tratado. Desde el punto de vista epidemiológico, los estudios muestran una prevalencia entre 40 a 50% de hipercolesterolemia en la población adulta asintomática. Según la Encuesta Nacional de Salud (2003) la prevalencia en Chile de colesterol elevado (sobre 200 mg/dl) fue del 35,4%.

Las causas de dislipidemias se exponen en el siguiente cuadro:

CAUSAS DE DISLIPIDEMIAS

- PRIMARIAS O GENÉTICAS:

- * **HIPERCOLESTEROLEMIA O HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR**
- * **DISLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA**
- * **HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA**
- * **DÉFICIT DE HDL**

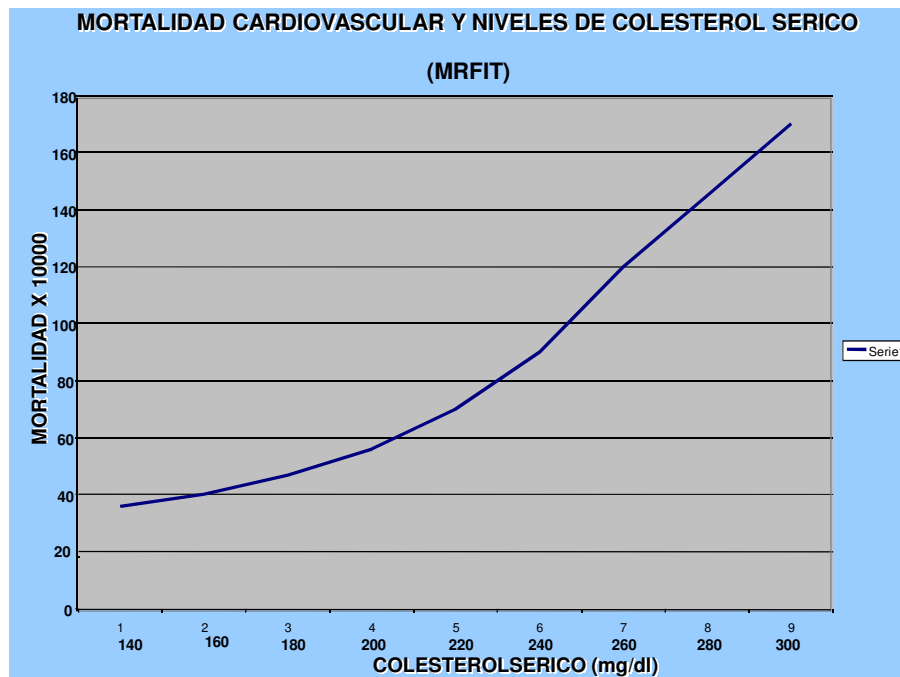
- SECUNDARIAS A PATOLOGÍAS:

- * **DIABETES, OBESIDAD, HIPOTIROIDISMO**
- * **INSUFICIENCIA RENAL, SÍNDROME NEFRÓTICO**
- * **COLESTASIA**

- SECUNDARIAS A FACTORES AMBIENTALES:

- * **DIETA INADECUADA, ALCOHOL, TABACO**
- * **BETABLOQUEADORES, DIURÉTICOS TIAZÍDICOS**
- * **ESTRÓGENOS, PROGESTÁGENOS, ANDRÓGENOS, ANABÓLICOS**

El estudio MRFIT muestra que a medida que aumentan los niveles de colesterol, también lo hace la mortalidad cardiovascular. Sin embargo la mortalidad no es 0 aún cuando los niveles de colesterol sean muy bajos; esto muestra una prevalencia basal de enfermedad coronaria no manejable por niveles de colesterol. También la pendiente de la curva cambia a partir de los 200 mg/dl, haciéndose más empinada. Esta es la razón por la que se considera como valor “normal” esta cifra.



Según el estudio de Framingham hay una relación bien establecida entre niveles de col-total y col-Ldl y el aumento del riesgo de EC. Trabajos clínicos y estudios de observación indican que por

cada 1% de reducción del colesterol, se reduce de 1.5 - 3% el riesgo de EC. La reducción de colesterol total retrasa la progresión de la aterosclerosis e inhibe la ruptura de placa. Esto aumenta la sobrevida global en pacientes con enfermedad coronaria.

En forma inversa, el aumento del col-Hdl sérico sobre 60 mg/dl, es un factor protector, lo que también se observó en este estudio.

Diversos estudios han demostrado que al tratar con terapia hipolipemiante, especialmente estatinas, disminuyen los eventos coronarios aun en prevención secundaria, sin que necesariamente se reduzcan las placas ateromatosas. El estudio ASTEROID, usando ultrasonido intracoronario, comprobó la reducción de placas ateromatosas coronarias en pacientes tratados con Rosuvastatina. Los niveles de col-Ldl alcanzados bordearon los 70 mg/dl lo que se ha establecido como valor crítico para revertir el tamaño de la placa.

El col-Ldl es el principal implicado en la placa ateromatosa y sus niveles estan directamente relacionados con la enfermedad ateromatosa. Al reducir sus niveles disminuye la incidencia de enfermedad coronaria. Las Ldl pequeñas de alta densidad (tipo b) son más aterogénicas, aunque aún no tienen un valor predictivo mejor que otras lipoproteínas o triglicéridos. Son sacadas de circulación más lentamente, se exponen a mayor oxidación y su presencia tiene relación directa con el nivel de triglicéridos plasmáticos.

La lipoproteína a (lp(a)) ha sido señalada como importante factor aterogénico. Tiene estructura similar al plasminógeno y su mecanismo de acción es alterar la vía normal de la trombolisis inactivando al plasminógeno y su activador el t-pa. Estimula la síntesis del pai-1 y proliferación de células vasculares. Además interfiere en la degradación normal del receptor ldl, penetra más rápidamente a la íntima y se retiene por más tiempo. Los hipolipemiantes no reducen sus niveles y éstos no se correlacionan con los del perfil lipídico. Su determinación es difícil y eso ha contribuido a que no se use habitualmente en la clínica como marcador.

La hipertrigliceridemia es una condición frecuente asociada a la hipercolesterolemia. Su aterogenicidad está asociada al c-Ldl y Hdl. Se ve ligada a fibrinolíticos y trastornos de coagulación. Su principal efecto sobre la aterogénesis es que modifica el tamaño de las partículas de c-Ldl a partículas pequeñas y densas, altamente oxidables y por ende aterogénicas, lo que comienza a ocurrir con valores de triglicéridos sobre 135 mg/dl. Se asocia frecuentemente a diabetes, sobrepeso u obesidad y participa en el síndrome metabólico. Por si sola ha habido dificultades para demostrarla como factor de riesgo y en general requiere aumentos del col-Ldl para ser importante en cardiopatía coronaria.

Las guías NCEP (ATP III) muestran los niveles recomendados de col-Ldl según la presencia de factores de riesgo agregados o presencia de EC. También hace diferencia según el riesgo Framingham a 10 años.

GUÍAS NCEP ATP III

Pacientes con	Iniciar CEV* si LDL-C	Droga terapia considerar si LDL-C	LDL-C meta tratamiento
0-1 factores riesgo	≥ 160 mg/dL[†]	≥190 mg/dL (160-189 mg/dL: droga opcional)	<160 mg/dL[†]
≥ 2 factores riesgo (Riesgo 10 años ≤ 20%)	≥ 130 mg/dL[†]	10-años/riesg 10- 20%: ≥130 mg/dL 10-años/riesg <10%: ≥ 160 mg/dL	<130 mg/dL[†]
EC y equivalentes de riesgo (10 años riesgo >20%)	≥ 100 mg/dL[†]	≥ 130 mg/dL (100-129 mg/dL: droga opcional)	<100 mg/dL[†] ≤70 mg/dL **

[†] 100 mg/dL = 2.6 mmol/L; 130 mg/dL = 3.4 mmol/L; 160 mg/dL = 4.1 mmol/L
 * CEV: cambios terapéuticos de estilos de vida ** actualizado 2004 para pacientes con muy alto riesgo
 EC: Enfermedad Coronaria
 National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III. JAMA 2001;285:2486-2497

2.-Tabaquismo:

El consumo de tabaco en Chile tiene un triste récord mundial, es primero en mujeres en todos los países según la OMS (mayo 2007) con alrededor del 37% de su población, primero en hombres en Sudamérica con un 48% de la población y campeón latinoamericano en jóvenes entre 13 a 15 años (aprox. 38%).

A pesar de los esfuerzos por disminuir este hábito los logros son modestos por la fuerte adicción que produce la nicotina. Aparte de los cancerígenos que posee, aumenta el estrés oxidativo y disfunción endotelial, favorece la trombosis con el aumento de adhesividad plaquetaria y de factores de coagulación como el fibrinógeno, aumenta los mediadores inflamatorios, aumenta los niveles de colesterol total, col-Ldl, triglicéridos y particularmente reduce los niveles de col-Hdl. Todos estos factores favorecen la aterogénesis. Además aumenta la frecuencia cardíaca, los niveles de catecolaminas y el consumo miocárdico de oxígeno. Los estudios han demostrado un aumento de la mortalidad coronaria y por muerte súbita, aneurismas abdominales, claudicación intermitente, ateromatosis carotídea y accidentes vasculares cerebrales.

La relación con enfermedad coronaria es directamente proporcional a la cantidad y tiempo de fumar; el riesgo disminuye rápido y en forma importante. Existe un riesgo medible en la inhalación pasiva y, los productos "bajos en alquitrán", no reducen el riesgo.

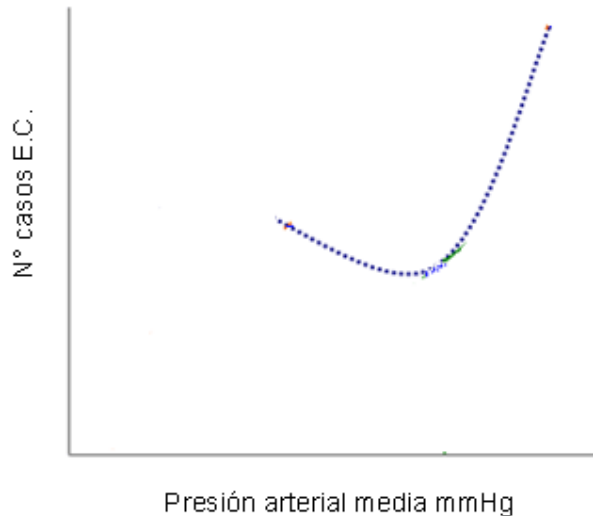
3.-Hipertensión Arterial:

Esta condición actúa directamente sobre el vaso arterial provocando daño endotelial y favoreciendo el proceso aterosclerótico. Es un factor de riesgo independiente. Se le ha considerado como el principal factor de mortalidad en el mundo.

La antigüedad y el mal control de las cifras de presión arterial (PA) son directamente proporcionales a la aparición de patología coronaria. La normalización precoz de las cifras tensionales previene este cuadro.

El manejo de la hipertensión debe hacerse en conjunto con otros factores de riesgo, por lo que diversas entidades han establecido tablas sobre como tratarla según el riesgo global que tenga el paciente. Las más recientes son las de la Sociedades Europea de Hipertensión y de Cardiología. (2).

En algunos estudios el impacto del tratamiento sobre la reducción de la E.C. ha sido menor que la esperada, probablemente porque algunos antipertensivos alteran desfavorablemente otros F.R.Cv. y porque la EC es multifactorial. Su dependencia se manifiesta gráficamente como una curva j en que una reducción muy acentuada de PA o un alza importante de ella empeora la E.C.



El riesgo de mortalidad cardiovascular se duplica con cada incremento de 20 mmHg de presión sistólica y 10 mmHg de presión diastólica aun cuando estas elevaciones sean consideradas poco importantes.

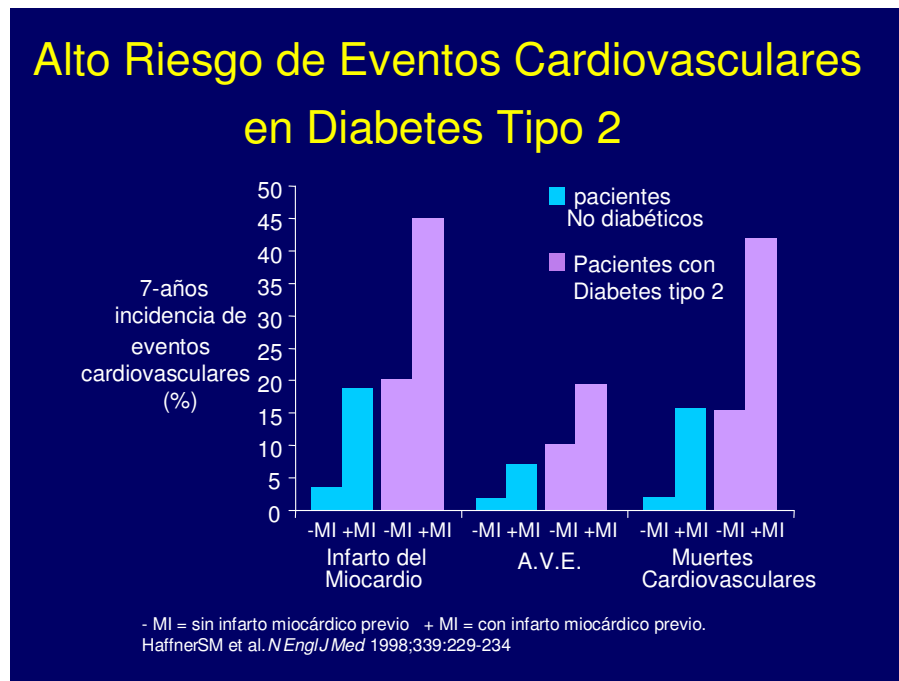
4.- Diabetes:

Es un factor de riesgo mayor y hoy en día considerado un “equivalente de enfermedad coronaria”. Con frecuencia coexisten otros FRCv como obesidad, hta y dislipidemia. La dislipidemia típica del diabético es: hipertrigliceridemia, Hdl bajo y Ldl pequeñas “aterogénicas”. Se explica por un aumento de la síntesis hepática de TG (por la mayor disponibilidad de ácidos grasos libres e hiperinsulinemia), mayor secreción de lipoproteínas VLDL y mayor catabolismo de las HDL con aumento de la excreción renal de apoA1.

La hiperinsulinemia y aumento de productos de glicación sobre el vaso y endotelio son una de las principales causas de la aterogénesis. Se agrega además un estado procoagulante con aumento del pai-1 y agregación plaquetaria.

Los pacientes diabéticos tienen mayor prevalencia e incidencia de complicaciones cardiovasculares que los no diabéticos, en especial la cardiopatía coronaria. Esto hace que deben ser cuidadosamente estudiados ante síntomas que sugieran insuficiencia coronaria. Con alguna frecuencia los diabéticos no manifiestan angina sino disnea u otros síntomas de insuficiencia cardíaca. El estudio de Haffner mostró que en un período de observación de 7 años, la incidencia de eventos coronarios de una población de diabéticos sin antecedentes de cardiopatía coronaria,

era igual a la de una población de no diabéticos que ya habían tenido un IAM. Esto también era aplicable al A.V.E. y muertes cardiovasculares.



Los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar un síndrome coronario agudo o, incluso, muerte súbita de forma silente. Una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica es la mayor prevalencia de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, lo que también se le ha llamado “miocardiopatía diabética”. Así mismo aumentan el riesgo de aterosclerosis carotídea; alrededor del 13% de los pacientes diabéticos de más de 65 años ha sufrido un accidente cardiovascular. La mortalidad por accidente cerebrovascular es casi el triple entre ellos.

5.- Síndrome Metabólico:

En 1988, Gerald Reaven describió la asociación entre hiperinsulinemia y enfermedad cardiovascular (ECV), en pacientes con un conjunto de alteraciones como la intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus 2, hipertensión arterial y una dislipidemia caracterizada por triglicéridos elevados (TG) y niveles bajos de colesterol de Hdl (Hdl-col). Se le han agregado otros atributos: obesidad víscero-abdominal, aumento de lipoproteínas LDL pequeñas y densas, hiperuricemia, aumento del factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno, hiperandrogenismo y ovario poliquístico en mujeres en edad fértil, hígado graso con esteatohepatitis no alcohólica, marcadores pro-inflamatorios y de disfunción endotelial. Varias otras anormalidades metabólicas han sido asociadas con este síndrome, incluyendo la microalbuminuria y anormalidades en fibrinólisis y coagulación.

En 1998, la OMS (Organización Mundial de la Salud) propuso una definición de unificación y decidió llamarle síndrome metabólico, como un cuadro en que el eje central era la resistencia insulínica la que se define como una condición caracterizada por una menor actividad biológica de la hormona que se expresa en sus diferentes acciones metabólicas, siendo la más evidente en el metabolismo de la glucosa. En la gran mayoría de los pacientes hay defectos a nivel post-receptor derivados de alteraciones genéticas, que son múltiples y que se expresa en presencia de factores ambientales como la obesidad tóraco-abdominal, el sedentarismo, tabaquismo y de

algunos medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, progestágenos, corticoides) etc. La obesidad es el principal factor patogénico y más del 80% de los obesos son insulino-resistentes.

Es un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico que explicarían el incremento en el riesgo cardiovascular. Un elemento importante sería el aumento del estrés oxidativo por mayor producción de especies reactivas de oxígeno.

La prevalencia encontrada en U.S.A. es del 23,7%, siendo similar en hombres y mujeres. La encontrada en la Encuesta Nacional de Salud realizada en Chile por nuestro Ministerio de Salud el 2003 dio una prevalencia del 22.6%.

Definición del NCEP-ATP III se presenta en el siguiente cuadro:

S. Metabólico – NCEP-ATP III

- Circunferencia abdominal $> 88(M)/102(H)$ cm
- TG > 150 mg/dl
- HDL $< 50(M)/40(H)$ mg/dl
- HTA $> 130/85$ mm Hg
o HTA en tto.
- Glicemia > 110 mg/dl
 > 100 mg/dl versión revisada
- Diabetes : Glicemia de ayunas > 126 mg/dl

Metabolic syndrome (Syndrome X)

- Central obesity
- High blood pressure
- High triglycerides
- Low HDL-cholesterol
- Insulin resistance



(M): mujeres (H): hombres

La IDF (International Diabetes Federation) define el síndrome metabólico según los siguientes puntos:

Tener **Obesidad central** (definida como circunferencia abdominal ≥ 94 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres del tipo “europeo”). Hay valores para otros tipos étnicos y se ha homologado a la población sudamericana como similar a la asiática.

Mas 2 de los siguientes 4 factores:

- **Nivel de TGs** elevados: ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L), o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
- **HDL colesterol reducido:** < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) en hombres y < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) en mujeres, o **tratamiento específico** para esta anomalía lipídica.
- **Presión arterial elevada:** PA sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mm Hg, o **hipertensión** previamente diagnosticada **en tratamiento**

- **Glicemia en ayunas elevada** ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), o diabetes 2 previamente diagnosticada.

El síndrome metabólico aumenta por 2 el riesgo de accidentes vasculares cerebrales, por 3 el riesgo de enfermedad coronaria y la mortalidad cardiovascular a 6,9 años se eleva de un 2,2% que tienen los sujetos sin el síndrome, a un 12% cuando el síndrome está presente ($p < 0,001$). El riesgo de morbimortalidad coronaria asociado con el conjunto de factores de riesgo, es mayor que el riesgo asociado con los componentes individuales. Por lo tanto el síndrome potencia a sus diversos componentes en la patogénesis ateromatosa más que la sumatoria de cada uno por separado.

6.- Obesidad:

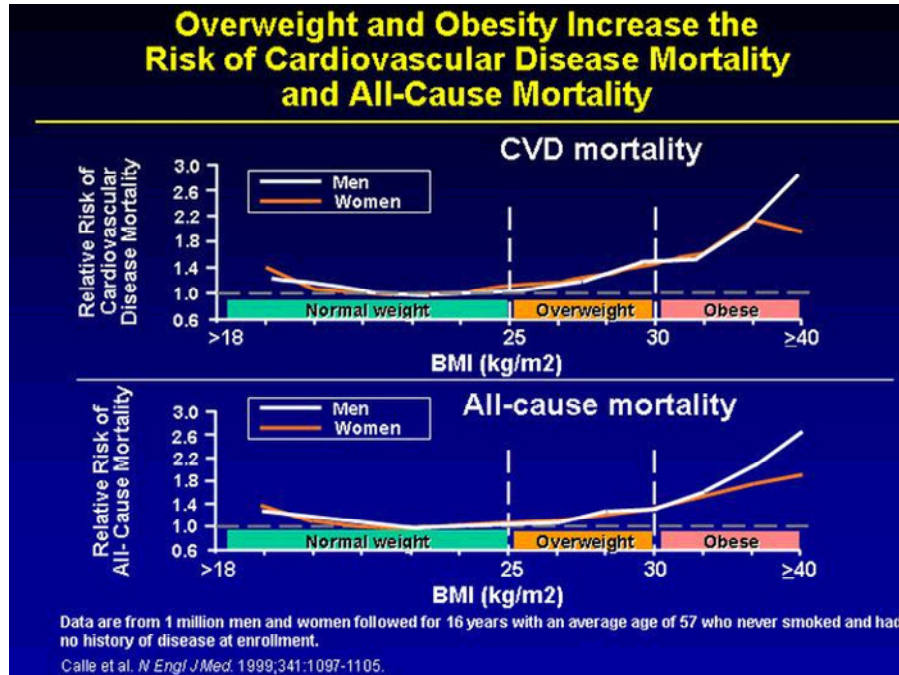
La obesidad ha sido considerada un factor de riesgo cardiovascular desde hace algunos años, especialmente después de un metaanálisis realizado en 1999 en que se hizo un seguimiento por 16 años a pacientes que aparentemente no tenían otros factores de riesgo.

La obesidad predispone a: diabetes 2, hipertensión arterial, dislipidemia (principalmente hipertrigliceridemia y Hdl-col bajo), todos factores de riesgo mayor.

Se ha propuesto a la grasa visceral en la zona abdominal, como la productora de resistencia insulínica y diversos mediadores inflamatorios que favorecen la formación de placas de ateroma.

Debe hacerse notar, que un mayor riesgo se observa relacionando la circunferencia de cintura ya sea en valores absolutos, como comparándola con circunferencia de caderas o estatura. Las guías, como se expresó en las definiciones de Síndrome metabólico, tienden a considerar los valores absolutos, puesto que de este modo es más simple establecer límites de normalidad. Sin embargo esto no considera a distintas poblaciones de diversas tallas o tipos corporales. Un ejemplo: las poblaciones mayas tienen una estatura alrededor de 1.5 m lo que hace difícil encontrar en ellas circunferencias de cintura que alcancen los valores de las guías y, así, ninguno tendría este criterio diagnóstico.

El siguiente cuadro muestra como va aumentando el riesgo de mortalidad cardiovascular y total, de acuerdo al índice de masa corporal.



7.- Factores inflamatorios:

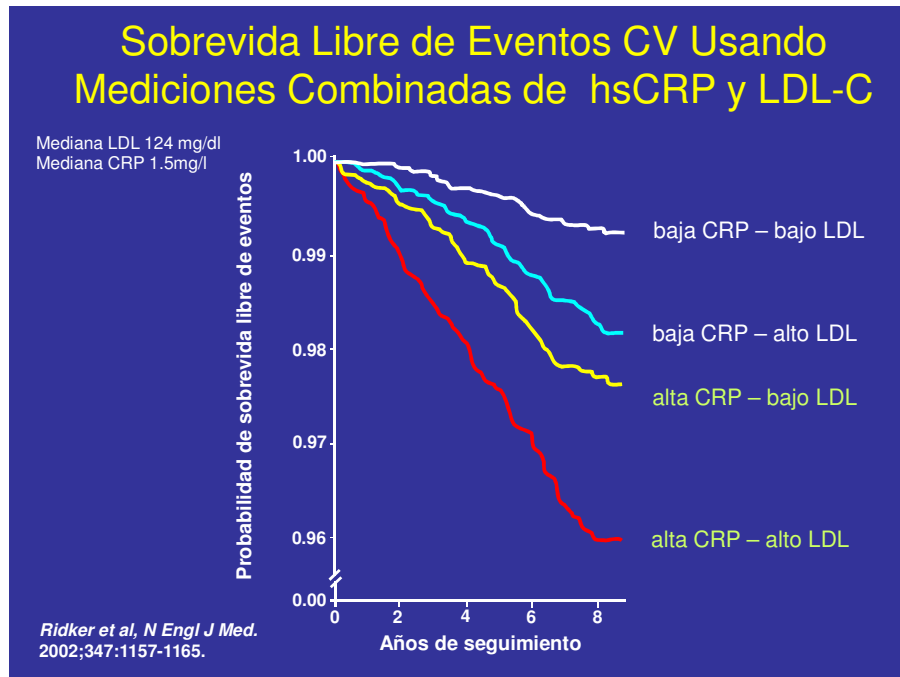
La inflamación y en especial, sustancias generadoras o mediadoras de inflamación han sido estudiadas en la última década como nuevos factores de riesgo. Ya nos referimos en la introducción, en la intervención de estos mediadores en el complejo proceso aterosclerótico, sin embargo ha sido difícil lograr revertirlos ya que el proceso es celular y no siempre son efectivas las terapias con fármacos.

Hace algunos años hubo una “teoría infecciosa” sobre la producción de la placa ateromatosa basada en los siguientes hechos:

- Hay evidencias de asociación de cuadros infecciosos con desarrollo de A.T.E. y enfermedad coronaria en el período agudo de la enfermedad infecciosa.
- En algunas biopsias de coronarias con placas A.T.E. se han encontrado gérmenes como *chlamydia pneumoniae*, *helicobacter pylori* o *citomegalovirus*.
- No hay causalidad demostrada. Se postula que son factores de “injurias endotelial-vascular”.
- La enfermedad periodontal ha sido relacionada con coronariopatías. Se explicaría porque gram-negativos liberarían endotoxinas y citoquinas que aumentan los procesos de A.T.E.
- Así mismo los niveles más elevados de PCR aumentan el riesgo relativo de I.A.M.

Los estudios usando antibióticos para prevenir eventos coronarios, salvo excepciones, no pudieron demostrar beneficios, por lo que la teoría infecciosa se dejó de lado. Pero parece haber una buena correlación cuando hay procesos inflamatorios agudos (incluyendo infecciones) o crónicos reagudizados y eventos como IAM. Los estudios muestran que altos niveles de IL-6 o PCR circulantes están relacionados con la mayor cantidad de ellos. También enfermedades autoinmunes con gran cantidad de mediadores inflamatorios se asocian con una mayor morbilidad cardiovascular.

Los niveles altos de PCR parecen tener similar peso en el riesgo patogénico que el Ldl-col. Los estudios de sobrevida libre de eventos cardiovasculares se muestran en este cuadro donde se ve que lo mejor es tener PCR u.sensible y Ldl-col bajos.



También la PCR juega un rol crítico en el síndrome metabólico. Se asocia a resistencia insulínica e hipofibrinólisis, añadiendo una importante información pronóstica en todos los niveles del síndrome metabólico.

8.- Otros Factores:

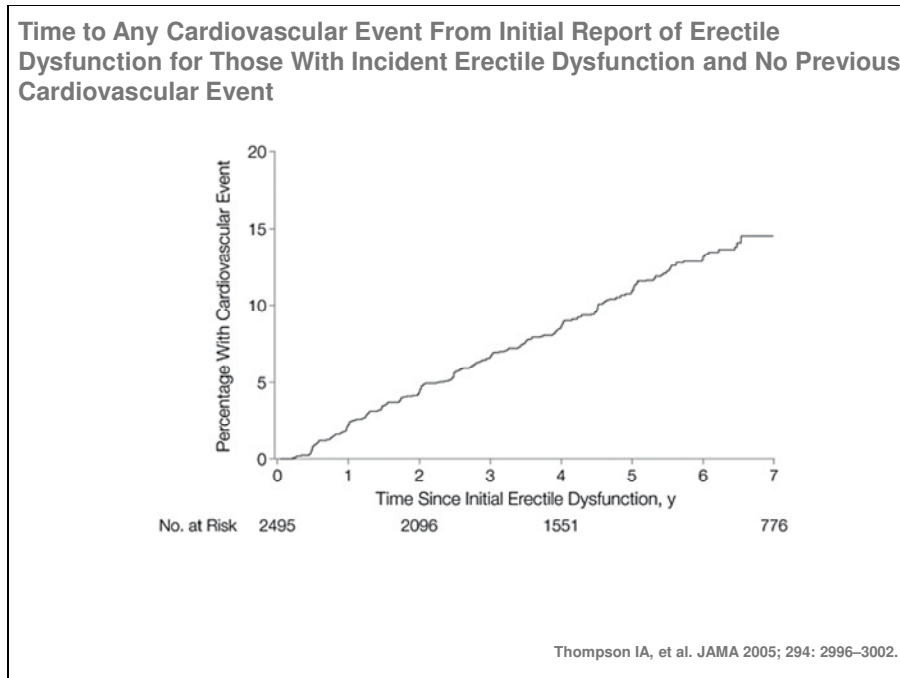
Hay un sinnúmero de factores de riesgo cuyo peso en el total de ellos es variable. El INTERHEART mostró que el peso de los factores de riesgo estudiados tenía diferente representación.

Si nos fijamos en factores psicosociales, consumo de vegetales y frutas y ejercicio, el peso que tienen sobre el riesgo en la génesis del infarto del miocardio es de 28.8%, 12.9%, y 25.5% respectivamente.

- Respecto a los primeros hay estudios que muestran un aumento del riesgo de IAM entre 33-43% si hay depresión, introversión social, fobia o ansiedad.
- En relación a consumo de vegetales y frutas hay estudios efectuados con los profesionales sanitarios y de enfermeras que muestran que los que estaban en el quintil más alto de su consumo (9 a 10 raciones/día) presentaban un riesgo de enfermedad coronaria un 20% menor comparado con los del quintil más bajo (2.5 -3 raciones/día). Se estimó que por cada ración más de ellas al día, se reducía el riesgo en un 4%.
- Referente a ejercicio se sabe que el ejercicio regular al menos 3 veces/semana produce los siguientes cambios beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular: disminución de los niveles de triglicéridos, disminución de la PA, aumento del Hdl-col, mejora la tolerancia a la glucosa y disminuye la depresión y ansiedad.

Otro factor de riesgo que más bien es un marcador es la microalbuminuria. Su presencia aumenta el riesgo de producir un IAM como también disminuye la sobrevida en los pacientes que ya lo han tenido.

La disfunción eréctil (DE) es un marcador de riesgo cardiovascular que se ha corroborado con varios estudios. Al igual que la microalbuminuria es una representación de disfunción endotelial y debiera ser considerada en toda anamnesis para precisar mejor el riesgo en hombres desde la edad media de la vida. El cuadro grafica uno de estos estudios, donde se ve que en 7 años de observación de hombres con DE hay un incremento lineal de eventos cardiovasculares.



9.- Homocisteína:

La homocisteína es un aminoácido presente en el cuerpo. Su metabolismo está unido al metabolismo de algunas vitaminas del grupo B, especialmente el ácido fólico, la vitamina B6 y la vitamina B12. Cuando hay deficiencia de alguna de estas vitaminas, los niveles de homocisteína en sangre aumentan. Su incremento sobre los valores normales es un factor de riesgo independiente, asociado a A.T.E. prematura y mayor riesgo trombótico.

En estudios de médicos sanos, los con valores sobre el 12% del límite superior normal (15 mmol/ml) tuvieron un aumento de riesgo coronario de 3 veces comparado con los de niveles bajos. El mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, se piensa que produce daño y disfunción endotelial, aumento de la agregación plaquetaria o interactúa con el Ldl-col.

Un 10% de los I.A.M. es atribuible a alza de los niveles de homocisteína.

Dentro de los factores más comunes y patologías que producen un aumento en los niveles de este aminoácido, se encuentran: Edad avanzada, Menopausia, Insuf. renal crónica, Hipotiroidismo, Lupus eritematoso sistémico, Niveles en plasma de vitaminas-cofactores (B6, B12, ác. fólico), Transplante cardíaco. También ciertos medicamentos: ácido nicotínico, teofilina y resinas captadoras de ácidos biliares.

Sin embargo, se observa habitualmente que al añadir a la dieta ác. fólico, vitaminas B6 o B12, no se ve mejoría en el descenso de los niveles de homocisteína y varios estudios tampoco han podido demostrar beneficios clínicos al aportar estas vitaminas –cofactores. Esto ha hecho pensar que la hiperhomocisteinemia se produce por una “resistencia” a la acción de estas vitaminas, que puede tener un origen genético, ambiental o mixto.

10.- Fibrinógeno:

Diversos estudios han demostrado que altos niveles de fibrinógeno plasmático están correlacionados fuertemente con enfermedad coronaria. Por otra parte los fumadores tienen significativamente mayores niveles de fibrinógeno, los que tienden a normalizarse si dejan de fumar.

En un metaanálisis de 18 estudios con mas de 4000 casos los individuos en el 1/3 superior de los valores tenían un riesgo relativo de 80% mas E.C. que los del 1/3 inferior. Existe también una estrecha relacion aterogénica entre niveles de fibrinógeno y col-Ldl que es directamente proporcional.

Lamentablemente a pesar de la evidencia, no ha podido generalizarse un método fiel para su determinación, lo que hace que sus valores tengan mucha variabilidad. Hace algunos años se intentó medirlo en unidades internacionales, lo que solo algunos laboratorios clínicos lo hacen.

Algunas estatinas bajan los niveles de fibrinógeno plasmático entre ellas la Simvastatina; la Atorvastatina ha sido controversial, ya que algunos estudios muestran una modesta disminución y otros un aumento significativo. Los fibratos, excepto el gemfibrozilo, reducen los niveles de fibrinógeno. Los estudios al respecto debieran ser aleatorizados, descartando otros factores o terapias que influyan en los niveles de esta proteína.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-52
- 2.- Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. Int J Obes Relat Metab Disord.2003; 27: 1283-9.
- 3.- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment oh 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 oh High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
- 4.- Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud.2003 www.minsal.gov.cl
- 5.- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004; 110: 227-39.

6.- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa 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): 229-34.

7.- Libby P. The vascular biology of Atherosclerosis (cap. 35) En Braunwald's Heart Disease. Eds. Zipes, Libby, Bonow, Braunwald. Philadelphia, Elsevier Science 2005 p.921.