

Colesterol y tabaco: clásicos que perduran en el tiempo

José M. Ordovas

Nutrition and Genomics Laboratory. JM-USDA-HNRCA at Tufts University. Boston. MA. USA.

En la primera década del siglo xx, la tasa de cardiopatía coronaria era extremadamente baja en países desarrollados y prácticamente inexistente en países en vías de desarrollo. Incluso en hospitales de áreas metropolitanas, el número de admisiones por esta enfermedad no superaba la media de una por mes y la cardiopatía coronaria representaba menos del 1% de todas las muertes. No obstante, a partir de la década de los veinte, el aumento en la incidencia de la enfermedad fue enorme, hasta el punto de que durante los setenta representaba más del 30% de la mortalidad total en poblaciones occidentales industrializadas. A partir de los ochenta, esta tendencia se invierte y comienzan a observarse importantes disminuciones en las tasas de mortalidad, sobre todo en Estados Unidos. Sin embargo, no todo son buenas noticias. Primero, la incidencia de la enfermedad no ha disminuido y no parece haber cambio en el número de admisiones hospitalarias de pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV). Esto sugiere que los beneficios parecen ser atribuibles a prevención secundaria, y no a prevención primaria. Segundo, la mortalidad sigue aumentando en otros países occidentales, principalmente en la Europa del Este.

El éxito de cualquier medida preventiva depende en gran parte del conocimiento de los factores de riesgo y del impacto que la modificación de los mismos puede tener sobre la progresión de la enfermedad. En el caso de la enfermedad cardiovascular, conocemos un buen número de factores de riesgo y, afortunadamente, muchos de ellos son modificables. Este conocimiento tiene su origen en estudios prospectivos que, a lo largo de las últimas décadas, han venido contribuyendo a la elucidación de los mismos. El primero y más conocido de todos ellos es el Estudio del Corazón de Framingham (the Framingham Heart Study)¹.

Como se ha indicado anteriormente, hacia la mitad del siglo pasado las enfermedades coronarias habían alcanzado proporciones epidémicas y poco se conocía acerca de los factores desencadenantes de las mismas.

De ahí que el Instituto Nacional del Corazón de los Estados Unidos (National Heart Institute), más tarde conocido como el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI), se embarcara en un proyecto realmente ambicioso para su tiempo. El Estudio de Framingham se inició en 1948. El objetivo del mismo era la identificación de los factores o características comunes que contribuían a las enfermedades cardiovasculares, mediante el seguimiento a largo plazo de un gran número de individuos (grande desde la perspectiva de los años cuarenta, un tiempo en el que los ordenadores todavía no formaban parte del nuestro paisaje habitual) que en el momento de su incorporación al estudio todavía no habían manifestado evidencia clínica de la enfermedad. Inicialmente se reclutaron 5.209 varones y mujeres con edades comprendidas entre los 30 y 62 años, residentes en Framingham, Massachusetts. Así comenzó la primera serie de exámenes médicos, clínicos, bioquímicos y de estilos de vida que constituirían las bases para el análisis de los patrones comunes relacionados con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Desde 1948, aquellos voluntarios han continuado su peregrinaje al estudio cada dos años para continuar su contribución a la detallada historia médica, exámenes físicos y analítica bioquímica que han contribuido tan significativamente a nuestro conocimiento actual de los factores desencadenantes de la enfermedad cardiovascular. En 1971, el Estudio se enriqueció con la adición de una segunda generación, consistente en 5.124 descendientes de la primera generación y sus cónyuges. Durante más de 50 años, el Estudio de Framingham ha contribuido a la identificación de los mayores factores de riesgo cardiovascular, tales como la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes y el sedentarismo, así como más recientemente los niveles sanguíneos de triglicéridos, de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), de la lipoproteína (a), de los remanentes de lipoproteínas, de las subfracciones de las lipoproteínas de alta y baja densidad y la hiperhomocisteinemia. Asimismo, los más de 50 años de seguimiento han permitido la elaboración de funciones matemáticas que se están utilizando para la predicción del riesgo individual, basado en los riesgos clásicos y las tasas de incidencia de Framingham, y que se están utilizando

Correspondencia: Dr. José M. Ordovas
Nutrition and Genomics Laboratory.
JM-USDA-HNRCA at Tufts University.
711 Washington St.
Boston, MA 0211. EEUU.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1143-1145)

para la decisión de tratamiento en las nuevas recomendaciones del NCEP-ATPIII².

Otro estudio clásico que ha contribuido en gran medida a nuestro conocimiento de los factores de riesgo ha sido el Estudio de los Siete Países, que demostró de manera inequívoca que durante los sesenta y setenta las cohortes del sur de Europa tenían una incidencia de enfermedad coronaria significativamente inferior a aquellas observadas en el norte de Europa y en Estados Unidos, a pesar de que en algunos casos los factores de riesgo clásicos no hubieran predicho tales diferencias³.

Reciente evidencia demuestra que las predicciones de las ecuaciones de Framingham no son directamente aplicables a ciertos grupos étnicos, incluso en los Estados Unidos⁴, y probablemente no son aplicables a otras áreas geográficas como es el caso de la cuenca mediterránea, donde se observa una incidencia muy por debajo de la estimada, lo que sugiere que las diferencias regionales en la presencia de factores protectores, tales como la dieta, la actividad física, y los factores psicológicos, culturales y socioeconómicos, pueden ser responsables de la «mayor» salud cardiovascular en nuestro ambiente.

Estos hechos ponen de manifiesto la importancia de examinar la contribución específica de los factores de riesgo a nivel regional en lugar de recurrir a la información generada en otros ambientes geográficos y culturales. A este respecto, la investigación publicada en este ejemplar de la Revista contribuye a nuestro conocimiento específico de la situación en nuestro país, utilizando para ello el Estudio de Manresa⁵. Este estudio prospectivo se inició en 1968 y mantiene cierto paralelismo, en términos de diseño y objetivos, con el Estudio de Framingham. Sin embargo, en el caso específico del Estudio de Manresa, la cohorte se concentró en 1.059 varones sanos (o asintomáticos) en el momento de su inclusión en el estudio, con edades comprendidas entre 30 y 59 años, y su reclutamiento se llevó a cabo exclusivamente entre trabajadores de la factoría Pirelli. Estos sujetos fueron seguidos cada 5 años, y la última evaluación fue llevada a cabo en 1996. Los factores de riesgo bioquímicos examinados son muy limitados (colesterol total y glucosa), pero representan el conocimiento que se tenía acerca de los mismos en el momento de la iniciación del estudio. Los otros factores de riesgo incluidos fueron la presión arterial, el consumo de cigarrillos y el índice de masa corporal (IMC) en el examen inicial. Es importante hacer énfasis en el hecho de que, a pesar de los avances espectaculares que han tenido lugar en las últimas décadas en términos de nuevas técnicas y nuevos marcadores, las ecuaciones más recientes no incluyen más factores (con la excepción de los niveles de colesterol en lipoproteínas de alta densidad [cHDL]) que aquellos que se analizaron inicialmente en el Estudio de Manresa y que se presentan en el artículo.

Los resultados obtenidos demuestran claramente que en esta población, caracterizada por unas tasas bajas de incidencia y mortalidad coronaria, los niveles elevados de colesterol y el consumo habitual de cigarrillos están asociados con la incidencia y mortalidad coronaria (tras ajuste por edad, presión arterial, glucemia, y el IMC); mientras que los niveles elevados de colesterol, glucemia y consumo de cigarrillos se asocian independientemente con el riesgo de mortalidad total.

A pesar de que dentro de esta población los niveles de colesterol plasmático se mantienen como un factor significativo de riesgo cardiovascular, es importante mencionar la paradoja existente entre los niveles medios de colesterol en plasma en esta población y aquellos observados en el Estudio de Framingham. Para ello he seleccionado un subgrupo de la población del Estudio de Framingham con características similares (edad, sexo) a los participantes en el Estudio de Manresa, y con datos recogidos aproximadamente en los mismos años que se comenzó el Estudio de Manresa. El análisis comparativo de este subgrupo revela que los valores medios de colesterolemia eran más altos en la población de Manresa que en la población de Framingham, a pesar de unas tasas de morbilidad y mortalidad más bajas en Manresa. Específicamente, el porcentaje de sujetos con colesterolemia < 199 mg/dl fue de 28,1 en Manresa y 48,9 en Framingham; aquellos con colesterol comprendido entre 200 y 239 mg/dl fue 34,4 y 35,0 para Manresa y Framingham, respectivamente; mientras que en los valores elevados de colesterol (240-299 mg/dl), los porcentajes fueron 33,7 en Manresa y 14,5 en Framingham. Finalmente, en la región de valores muy altos que hacen sospechar hipercolesterolemias monogénicas familiares (> 300 mg/dl), se observaron estos niveles en el 3,8% de la población de Manresa y en el 1,6% de la población de Framingham. Si bien es cierto que estas diferencias pueden deberse a un problema metodológico, la consistencia de estas observaciones en otros estudios en España y en otros países hacen sospechar que estas diferencias pueden ser reales, y que otros factores bioquímicos y ambientales influyen para contrarrestar el riesgo más elevado que tendría que venir asociado con los niveles más altos de colesterol.

Existe un gran número de candidatos que pueden ofrecer una explicación parcial a esta paradoja. El primero de ellos corresponde a los niveles de colesterol en HDL. Existe evidencia de que éstos son más altos en la población española que en los Estados Unidos. Mi estimación de los datos asequibles es que en los varones del rango de edad estudiados en la cohorte de Manresa los niveles son aproximadamente 4 mg/dl más elevados que en los participantes en el Estudio de Framingham. Si esto es cierto, entonces el riesgo cardiovascular sería aproximadamente un 10% menor en Manresa que en Framingham a consecuencia de este

factor. Pero por supuesto hay otras muchas diferencias. Utilizando de nuevo datos del subgrupo de Framingham con características similares a los participantes de Manresa, uno puede apreciar que el índice de masa corporal es más elevado en la población de Framingham, lo cual debería contribuir a su mayor riesgo cardiovascular, mediado probablemente por una expresión más elevada del síndrome X. Específicamente, el porcentaje de sujetos con índice de masa corporal < 23, entre 23 y 27 y > 27 fue de 18,3, 59,1, y 22,6 en Manresa y de 16,4, 47,5, y 36,1 en Framingham, demostrando un desplazamiento de la población hacia rangos más elevados de IMC.

Existen además otros factores que no fueron considerados en el análisis, pero que difieren significativamente en el momento actual e, incluso, más entre estas poblaciones durante los sesenta, éstos son la dieta y la actividad física. En la época de la iniciación del Estudio de Manresa, la dieta en la zona era consistente con el patrón de dieta mediterránea, mientras que en Framingham estaba en auge entre la población el consumo de la «dieta típica americana» caracterizada por un alto consumo de grasa total y, específicamente, de grasa saturada, así como de colesterol. Es posible que esta combinación de factores protectores —niveles elevados de cHDL, dieta cardioprotectora, IMC más reducido, y niveles más altos de actividad física— sean responsables de una buena parte de las reducidas tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular observadas en Manresa en particular, y en la región mediterránea en general. No debemos olvidar, sin embargo, otros factores más difíciles de medir, tales como las diferencias en estilos de vida. Por último, es posible que nuestra población esté enriquecida en polimorfismos genéticos que aumenten la protección cardiovascular, o alternativamente que exista una frecuencia menor de polimorfismos que aumenten la predisposición cardiovascular.

En resumen, el artículo de Tomàs i Abadal et al ofrece una clara perspectiva de los factores sobre los que incidir en esta población, al objeto de disminuir el riesgo individual de enfermedad cardiovascular.

La expectación se mantiene acerca del artículo que los autores indican que se encuentra en preparación, y en el que se examinan los cambios experimentados durante los últimos 28 años en términos de factores de riesgo en esta población. Esta información permitirá establecer modelos de tendencias futuras en esta población y facilitará la eficacia de programas de salud pública enfocados a la reducción de la casuística cardiovascular que, a pesar de la situación de privilegio en la que se encuentra nuestra población, sigue siendo la causa primera de morbilidad y mortalidad en el país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiological atherosclerotic disease. Cambridge, MA and Londres, UK. Harvard University Press, 1980.
2. 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.
3. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina B, Djordjevic BS, Donatas As et al. Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA and London, UK. Harvard University Press, 1980.
4. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001; 286: 180-187.
5. Tomàs i Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 1146-1154.