

Cardiología preventiva y rehabilitación

Alfonso del Río Ligorit

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España.

La cardiología preventiva ocupa un lugar fundamental en la medicina actual y acapara un gran número de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos con diferentes fármacos, así como la iniciación de la epidemiología genética como base de la prevención. En este artículo se intenta resumir parte de lo publicado durante estos últimos meses, con especial énfasis en la consideración de la obesidad y la diabetes mellitus como factores de riesgo preeminentes y su conjunción como parte del llamado síndrome metabólico.

Palabras clave: Prevención cardiovascular. Epidemiología. Obesidad. Diabetes mellitus. Síndrome metabólico.

Prevention and Rehabilitation in Cardiology

Preventive cardiology occupies a central place in medicine today. The subject monopolizes a large proportion of epidemiological studies and clinical trials involving a range of drugs. Moreover, preventive cardiology provided the initial impetus for regarding genetic epidemiology as a basis for disease prevention. The aim of this article was to summarize just some of the publications that have appeared during the last few months, with special emphases on obesity and diabetes mellitus as the pre-eminent risk factors for disease, and on their combination as part of the so-called metabolic syndrome.

Key words: Cardiovascular prevention. Epidemiology. Obesity. Diabetes mellitus. Metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La cardiología preventiva continúa siendo un tema de gran importancia en la medicina actual y sus especialidades. Durante el año 2004 e inicios de 2005 se han publicado estudios epidemiológicos y ensayos clínicos que abren nuevas perspectivas en la prevención cardiovascular, a la vez que crean nuevas alarmas e inducen la necesidad de seguir investigando en estas líneas.

Por otra parte, han aparecido estudios que nos crean la obligación de difundir los conocimientos para que la población tome conciencia de estos problemas.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

En el estudio INTERHEART de Yusuf et al¹ se ha establecido que los principios de prevención cardiovascular son similares en todos los países.

En este estudio se ha incluido a 15.152 pacientes con infarto de miocardio y se han comparado con 14.820 controles con el corazón sano, en 52 países de

los cinco continentes. Se han establecido las relaciones con 9 factores de riesgo (tabla 1). Estos factores que se pueden detectar con facilidad y son potencialmente modificables explican casi el 90% de los infartos de miocardio. Esta relación es especialmente importante en personas jóvenes, tanto varones (93%) como mujeres (96%).

Los dos factores de riesgo encontrados con más frecuencia son el hábito tabáquico y las dislipemias, seguidos por los factores psicosociales (estrés y depresión), obesidad abdominal, diabetes mellitus e hipertensión, aunque el efecto relativo de éstos varía en los diferentes países.

TABLA 1. Estudio INTERHEART

Factores de riesgo

Tabaquismo
Hipertensión
Diabetes mellitus
Dieta
Consumo de alcohol
Apolipoproteínas A y B
Actividad física
Factores psicosociales
Relación cintura-cadera

Tomada de Yusuf et al¹.

Correspondencia: Dr. A. del Río Ligorit.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Lozano Blesa.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. Barcelona.
Correo electrónico: 976439771@telefonica.net

En cuanto al tabaco, el consumo de sólo 5 cigarrillos al día ya aumenta significativamente el riesgo, por lo se sugiere que no hay ningún nivel de seguridad en cuanto a este consumo.

Todos los datos son similares en las diferentes razas, independientemente del nivel de vida, por lo que los consejos para la prevención del infarto de miocardio deben ser comunes para todas las poblaciones, en todas regiones geográficas, grupos étnicos, varones y mujeres, jóvenes y ancianos. Estas medidas podrían tener algunas variaciones y preferencias según el sustrato económico y es importante que se inicien muy precozmente.

Se confirma la aparición de nuevos factores de riesgo que será preciso tener en consideración a la hora de establecer el riesgo global de los pacientes. Se confirma que la diabetes mellitus y en síndrome metabólico (SM) son factores independientes, incluida la intolerancia a la glucosa. La mayoría de las guías clínicas recomiendan la aplicación de tratamientos más «agresivos» para la disminución de las cifras de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en los pacientes diabéticos².

Entre los llamados «nuevos factores de riesgo (FR)» (tabla 2) destacan los triglicéridos que, a pesar del debate que han suscitado, parece que pueden ser considerados como FR independientes de las cifras de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)³. Algo semejante ocurre con la homocisteína y las concentraciones de proteína C reactiva.

La importancia de los factores genéticos para la susceptibilidad a la enfermedad ya ha sido reconocida desde hace muchos años. Ahora se conoce que hay una interconexión entre los genes y los factores ambientales. De ahí la importancia de conocer la «carga genética» de determinadas personas, que podría indicar el tiempo de inicio de la prevención para evitar la aparición de determinadas enfermedades. Si tenemos en consideración que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, sería de gran interés conocer los orígenes de los FR, tales como los lípidos y las lipoproteínas, la hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus.

Aunque los estudios de llamada epidemiología genética tienen casi tres décadas⁴, ha sido preciso el conocimiento del genoma humano y la aplicación de las modernas tecnologías para comenzar a entender este complejo problema y poder aplicarlo al estudio de los FR cardiovascular⁵.

Estos conceptos nos recuerdan el papel fundamental de la historia familiar en la predicción del riesgo y en la prevención de las enfermedades⁶. Sin embargo, no quedan aclarados los mecanismos fisiopatológicos/genéticos del «riesgo familiar», la magnitud de este riesgo ajustado a otros FR concomitantes, ni la posibilidad de la modificación preventiva de este riesgo⁷.

TABLA 2. Nuevos de factores de riesgo para la aterosclerosis

Apolipoproteína B y A-1
Triglicéridos (remanentes)
LDL pequeñas y densas
Lipoproteína (a)
Homocisteína
Proteína C reactiva de alta sensibilidad

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

En un estudio de Nasir et al⁸ se demuestra una asociación muy significativa entre la historia familiar de enfermedad coronaria prematura y la calcificación arterial coronaria demostrada por tomografía en individuos asintomáticos. Esta relación era más importante entre hermanos que entre otros parientes, de lo que se puede deducir la necesidad de iniciar medidas preventivas precoces en personas con una carga familiar importante.

En España se ha publicado los resultados del estudio Manresa tras 28 años de seguimiento⁹. Es, sin duda, el estudio prospectivo de cohortes más importante realizado en España y, probablemente, en Europa. En él se ha obtenido información sobre la relación del hábito tabáquico y el lugar de trabajo (zona administrativa o zona de producción), y la forma de enfermar.

Las principales causas de mortalidad en este grupo de trabajadores fueron las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias, con un aumento de estas últimas y un discreto descenso de las primeras con el tiempo. Las tasas de mortalidad fueron similares a las de la población general.

El aumento progresivo de la enfermedad neoplásica (cáncer de pulmón) podría deberse al hábito tabáquico y la tendencia decreciente de enfermedad cardiovascular podría explicarse por la identificación de los FR cardiovascular y su control, así como por la mejoría en el tratamiento precoz de las cardiopatías.

OBESIDAD, DIABETES MELLITUS Y SÍNDROME METABÓLICO

Los efectos de la obesidad sobre la morbimortalidad de la población general son bien conocidos desde hace más de 3.000 años. Hipócrates reconocía que «la muerte súbita es más común en los que tienen exceso de grasa». La obesidad es una enfermedad crónica, como la hipertensión y la diabetes mellitus, con las cuales se asocia por vínculos metabólicos comunes que ya se van conociendo¹⁰. Esta combinación se conoce como SM, definido actualmente, aunque con discretas diferencias, por la Organización Mundial de la Salud¹¹ y el Nacional Cholesterol Education Program Expert Panel Adult Treatment Panel III¹².

La prevalencia según los criterios que se usan para su diagnóstico es variable y oscila entre el 12 y el

TABLA 3. Riesgo relativo de mortalidad en pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus, o ambos

	Varones	Mujeres
Con enfermedad cardiovascular		
Normales	1	1
SM	1,52	1,23
DM	1,72	1,96
SM + DM	2,28	3,41
Todas las causas		
Normales	1	1
SM	1,32	1,26
DM	1,68	1,58
SM + DM	1,81	2,55

DM: diabetes mellitus. SM: síndrome metabólico;
Tomada de Lee et al¹⁵.

36%¹³. En nuestro medio se ha iniciado el estudio MESYAS (MEtabolic SYndrome in Active Subjects). En este grupo de personas, trabajadores de diversas industrias, la prevalencia es del 10%, aunque con oscilaciones según el número de factores requeridos, la edad e, incluso, la naturaleza del puesto de trabajo¹⁴.

La diabetes mellitus tipo 2 es un FR individual que prácticamente duplica el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular¹⁵, aunque en prevención primaria debe ser tratada de forma individualizada teniendo en cuenta otros FR adicionales¹⁶. La mortalidad cardiovascular y por todas las causas aumenta en pacientes con SM y aún más en pacientes con SM y diabetes mellitus (tabla 3)^{15,17}.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Cambios en el estilo de vida

Parece haber un acuerdo generalizado en la necesidad de iniciar muy pronto, en la infancia y la adolescencia, los hábitos necesarios para la prevención primaria¹⁸. El incremento de la actividad física conlleva la modificación de los FR, ya que disminuye la presión arterial, las concentraciones de colesterol y la insulina plasmática. También se han descrito descensos menos significativos de la homocisteína y la proteína C reactiva. Además, hay una buena correlación entre la intensidad del ejercicio y la modificación de estos factores¹⁹.

Dieta

Los consejos dietéticos van dirigidos a aumentar el consumo de alimentos naturales, con especial insistencia en los alimentos ricos en fibra natural. En diversos estudios se demuestra que la adición de fibra dietética disminuye los lípidos plasmáticos y se considera que es importante en el inicio del tratamiento

de las hipercolesterolemias moderadas²⁰. Además, sería necesaria la colaboración de los médicos de atención primaria para conseguir un beneficio a largo plazo²¹.

El control de la hipertensión arterial y el cese del tabaquismo constituyen, junto con la actividad física y la dieta, elementos fundamentales en la prevención cardiovascular. Se ha de insistir en la necesidad de comenzar muy pronto con estas medidas, antes de que se inicien los efectos nocivos de los FR (prevención primordial)²².

Fármacos

Hay evidencias del valor de las estatinas para lograr disminuciones significativas de las cifras de colesterol y sus fracciones, que lógicamente se acompañan de una notable reducción de los eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria²³. Además, parece que lograr unas concentraciones de cLDL por debajo de 70-80 mg/dl es posible con tratamientos «agresivos», como indican los recientes ensayos clínicos²⁴.

El empleo de estatinas adquiere especial interés en pacientes diabéticos. En un subestudio del ensayo ASCOT-LLA se ha demostrado la utilidad de la atorvastatina (10 mg/día), en pacientes con hipertensión y diabéticos, en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular, aunque con menor significación estadística que en hipertensos no diabéticos²⁵.

También en diabéticos, el ensayo CARDS de prevención primaria tuvo que terminarse prematuramente al demostrarse que los pacientes diabéticos sin cardiopatía isquémica tenían una reducción de la mortalidad total del 27% ($p = 0,0059$), de eventos cardiovasculares del 37% ($p < 0,001$) y de accidente cerebrovascular del 48% ($p = 0,0052$). La dosis de atorvastatina también fue de 10 mg/día y las cifras medias de cLDL de inicio de 105 mg/dl²⁶.

A pesar de su efectividad, las dosis de atorvastatina han sido discutidas por sus posibles efectos secundarios. Por otra parte, los ensayos clínicos en prevención secundaria han demostrado que la morbimortalidad cardiovascular disminuía más con cifras de cLDL más bajas. La publicación del TNT ha demostrado que dosis de 80 mg/día de atorvastatina disminuyen las concentraciones de cLDL a una media de 77 mg/dl, con una reducción de los eventos de hasta el 22% ($p < 0,001$). No hubo diferencias en la mortalidad total ni en los efectos secundarios con las dosis más elevadas²⁷.

En algunas ocasiones, lograr la disminución de las cifras de colesterol hasta valores más bajos puede ser difícil debido a la resistencia o la intolerancia a las estatinas. De ahí la importancia que podría tener la asociación de otros fármacos que, por mecanismos distintos, ayudaran a conseguir los objetivos propuestos.

Éste es el caso del ezetimibe que, asociado con las estatinas, reduce el colesterol total y el cLDL hasta las cifras recomendadas por los paneles de expertos sin efectos deletéreos añadidos. Este fármaco inhibe la absorción de colesterol y biliar en el intestino grueso, sin afectar la de los ácidos grasos, las vitaminas liposolubles y los triglicéridos²⁸.

Este fármaco suele ser empleado en combinación con estatinas, y se ha demostrado que potencia la acción de estas últimas con dosis menores^{29,30}.

El descenso del cHDL es un FR independiente para la enfermedad coronaria. Sin embargo, no hay tratamientos efectivos para procurar su elevación. La biología molecular ha demostrado que la inhibición de la proteína transportadora de los ésteres del colesterol podría contribuir a la elevación significativa del cHDL. Se está ensayando actualmente con un fármaco, el torcetrapib, que en estudios iniciales ha demostrado incrementar las cifras de cHDL, tanto en monoterapia como asociado con estatinas^{31,32}.

El SM necesita un tratamiento agresivo desde el inicio, habida cuenta del riesgo cardiovascular. La actividad física y la dieta adecuada, junto con la metformina, reducen la evolución del síndrome, al disminuir las cifras de glucemia y mejorar la resistencia periférica a la insulina³³.

En este mismo síndrome, estudios experimentales han demostrado que el bloqueo del receptor cannabinoide 1 (CB-1) reduce la tendencia a la obesidad y la dislipemia, disminuyendo la evolución hacia la diabetes mellitus. Esta investigación ha llevado al diseño de una nueva molécula, el rimonabant, que en diferentes ensayos clínicos ha disminuido el peso y la cintura abdominal, y ha mejorado la resistencia a la insulina. Por añadidura, ayuda al abandono del hábito tabáquico, por lo que constituye una esperanza farmacológica en el tratamiento del SM³⁴.

CONCLUSIONES

1. Los estudios epidemiológicos demuestran la importancia de los FR «clásicos» (tabaquismo, hipertensión, dislipemia, etc.), en el desarrollo de la cardiopatía isquémica.

2. Junto a ellos, la diabetes mellitus, la obesidad y su conjunción en forma de SM han adquirido una especial importancia.

3. La epidemiología genética puede ser eficaz para la detección de los genotipos del enfermar y de la susceptibilidad para los FR.

4. Están apareciendo nuevos FR (FR «emergentes») que deben tomarse en consideración, ya que detectan el proceso inflamatorio de la aterosclerosis.

5. La dieta y la actividad física deben iniciar cualquier proceso de prevención primaria o secundaria, así como acompañar los diferentes tratamientos.

6. Las estatinas son los fármacos de elección en la prevención cardiovascular. Además, son efectivas con cualquier concentración de colesterol total y cLDL.

7. Aparecen otros fármacos, ezetimibe y torcetrapib, que solos o junto con las estatinas son excelentes coadyuvantes para controlar las cifras de colesterol y sus fracciones.

8. Los inhibidores de los cannabinoides endógenos (rimonabant) pueden ser el futuro en el tratamiento del SM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Daus T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHERAT study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Executive Summary: European Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
3. Fruchart J-C, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004;109:III5-9.
4. Morton NF, Chung CS. En: Morton NE, editor. *Genetic epidemiology*. New York: Academic Press; 1978. p. 3-11.
5. Iliadon A, Snieder H. Genetic epidemiological approaches in the study of risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:209-17.
6. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Benson JT, Higgins M, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Heart Family Tree Study) and the NHLB (Family Heart Study). *Am J Cardiol*. 2001;87:129-35.
7. O'Donnell CJ. Family history, subclinical atherosclerosis and coronary heart disease risk. *Circulation*. 2004;110:2074-6.
8. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, Brannstein JB, Post WS, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease. *Circulation*. 2004;110:2150-6.
9. Puig T, Varas C, Pérez J, Tomas Abadal L, Balaguer Vintro L. Patrones de mortalidad en una cohorte de trabajadores seguidos durante 28 años. Estudio Manresa. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57: 924-30.
10. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2853-9.
11. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
12. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on Detection and Evaluation and Treatment of high cholesterol in adults. Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA*. 2001;285:2486-7.
13. Balkan B. Epidemiology of the metabolic syndrome and the risk study. *Eur Heart J*. 2005;7:D6-9.
14. Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, Leon M, Casasnovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española. Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:797-806.
15. Lee C, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetes and non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:855-60.

16. Ramos R, Subirana I, Vila J. Funciones de riesgo cardiovascular. *Cardiovascular Risk Factors*. 2005;14:138-49.
17. Hu G, Oiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in non diabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066-76.
18. Tonmillehto J, Lindström J, Oiao Q. Strategies for the prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2005; 7:D18-22.
19. Duncan GE, Perri MG, Auton SD, Limacher MC, Martin AD, Lowenthal DT, et al. Effects of exercise on emergin and traditional cardiovascular risk factors. *Preventive Medicine*. 2004;39: 894-902.
20. Beholl KM, Scholfield DJ, Hallfrisch J. Diets containing barley significantly reduce lipids in mildly hypercholesterolemia in men and women. *Am J Clin Nutrition*. 2004;80:1185-93.
21. Willaing I, Ladelund S, Jorgensen T, Simonsen T, Nielsen LM. Nutritional counselling in primary health care: a randomized comparison of an intervention by general practice dietician. *Eur J Cardiovascular Prevent Rehab*. 2004;11:513-20.
22. Elosúa R, Cabezas C, Schroder A. Estilos de vida y prevención cardiovascular. *Cardiovascular Risk Factors*. 2005;14:178-92.
23. Stroes E. Statins and LDL-cholesterol: an overview. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:G9-16.
24. Ferninand KC. The importance of aggressive lipid management in patients at risk: evidence from recent clinical trials. *Clin Cardiol*. 2004;27:III12-5.
25. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2352 patients with type 2 diabetes: Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*. 2005;28:1151-7.
26. Colhoon HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Multicenter randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
27. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Baster P, Fruchart JC, Gotto AN, et al; Treating New Targets (TNT) investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
28. Masana L, Mata P, Cagne C, Sirch W, Cho M, Meehan A, et al; Ezetimibe Study Group. Long term safety and tolerability profiles and lipid modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized placebo-controlled 48 weeks extension study. *Clin Ther*. 2005;27:174-84.
29. Kastelein JJ, Sager PT, De Groot E, Veltin E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J*. 2005;149:234-9.
30. Pearson TA, Duke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL-cholesterol in hypercholesterolemia patients. The Ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80:585-6.
31. Brønseu ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LL, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL-cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350:1491-4.
32. Van der Steeg WA, Kuivenhoven JE, Klerkx AH, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ. Role of CETP inhibitors in the treatment of dyslipemia. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:631-6.
33. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al; for the Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of Metformin and intensive lifestyle intervention on the Metabolic Syndrome: the diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:611-9.
34. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1363-4.