

Prevención de enfermedades cardiovasculares: ¿deben aplicarse los mismos criterios en América Latina que en Europa y Norteamérica?

Daniel Bunout^{a,b} y Edgardo Escobar^a

^aDepartamento de Medicina. Campus Clínico Central. Facultad de Medicina.

^bInstituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago. Chile.

La prevención de enfermedades cardiovasculares se basa en el manejo de factores de riesgo cardiovascular utilizando medios farmacológicos o cambiando hábitos de vida. En los estudios de prevención primaria o secundaria, la reducción en las concentraciones de colesterol se asocia a una menor incidencia de eventos y mortalidad cardiovascular. La reducción de la presión arterial también disminuye la incidencia de infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares. El ejercicio regular conlleva una mayor supervivencia y los beneficios de dejar de fumar son bien conocidos. Los valores aumentados de homocisteína en el plasma se asocian a enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, no hay estudios prospectivos que demuestren un efecto beneficioso de la reducción de los valores de homocisteína sobre la mortalidad cardiovascular. Cambios en el tipo de grasa dietética también deberían ser beneficiosos para la salud cardiovascular; sin embargo, tampoco contamos con estudios prospectivos que demuestren este efecto. En Chile, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en adultos y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la hiperhomocisteinemia, es similar a la de América del Norte o Europa. Se han desarrollado clínicas de prevención cardiovascular primaria y secundaria en Chile, con buenos resultados. Por tanto, los criterios de prevención cardiovascular propuestos para América del Norte y Europa deberían aplicarse en Chile y otros países latinoamericanos con muy leves modificaciones.

Palabras clave: Homocisteína. Colesterol. Riesgo cardiovascular. Prevención cardiovascular.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 889-895)

Should the Preventive Measures Against Cardiovascular Diseases in Europe and North America be Applied in Latin America?

The prevention of cardiovascular diseases is based on the management of known cardiovascular risk factors by pharmacological means or by modifying lifestyles. A reduction in cholesterol levels is associated with a lower incidence of cardiovascular events and mortality, in both primary or secondary prevention trials. A reduction in blood pressure also leads to a decrease in acute myocardial infarction and the incidence of stroke. Regular exercise is associated with better disease free survival and the effects of smoking cessation are well known. High homocysteine levels are also associated with cardiovascular disease. However, there are no prospective clinical trials showing a beneficial effect of homocysteine reduction on cardiovascular mortality. A change in the type of dietary fat should also be beneficial, but this has not been proven in prospective clinical trials. In Chile, cardiovascular diseases are the leading cause of death among adults and the prevalence of cardiovascular risk factors, including hyperhomocysteinemia is similar to that of European or North American populations. Successful primary and secondary prevention programs to manage these risk factors have been developed in Chile. Therefore, the criteria applied in North America and Europe for the prevention of cardiovascular diseases, should be applied with slight modifications, in Latin American Countries.

Key words: Homocysteine. Cholesterol. Cardiovascular Risk. Cardiovascular Prevention.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 889-895)

Correspondencia: Dr. E. Escobar.
Servicio de Medicina. Hospital San Borja Arriarán.
Avda. Santa Rosa, 1.234, 6.º piso. Santiago. Chile.
Correo electrónico: eescobar@entelchile.net

En publicaciones recientes, hemos planteado algunos interrogantes en relación con la prevención de enfermedades cardiovasculares, que puede resumirse de la siguiente manera^{1,2}:

1. Los pueblos nativos de Latinoamérica tienen orígenes étnicos diferentes y altas tasas de migración que

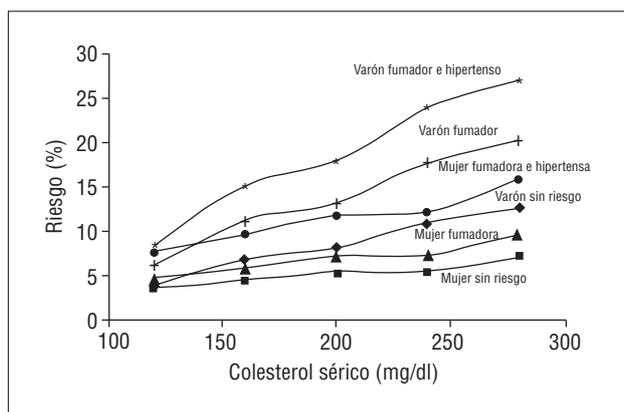


Fig. 1. Riesgo de presentar un evento cardiovascular en un plazo de 10 años, de acuerdo con las concentraciones de colesterol. Calculado utilizando las ecuaciones propuestas por Kannel (*Circulation* 1998; 97: 1837).

han influido en sus características genéticas y también en sus estilos de vida y hábitos nutricionales.

2. Es probable que diferentes países tengan un perfil epidemiológico propio y se requiere mayor información sobre este punto.

3. Estudios realizados en Chile^{3,4} y en Argentina⁵ ponen de manifiesto que, en comunidades urbanas y rurales, los factores de riesgo cardiovascular tienen una prevalencia similar.

Esto ha permitido implementar estrategias de prevención, como el estudio CARMEN, que desarrollará acciones de salud pública y en individuos de alto riesgo.

La prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares debe basarse en un manejo integral de todos los factores de riesgo conocidos. Además, se requiere contar con información objetiva, proveniente de estudios prospectivos, acerca de que la modificación de un determinado factor se asocia efectivamente con una reducción en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

Primero revisaremos brevemente el impacto de los principales factores de riesgo sobre las enfermedades cardiovasculares y luego la aplicabilidad en Chile, y probablemente en otros países latinoamericanos, del manejo de los mismos.

LÍPIDOS SÉRICOS

El riesgo cardiovascular aumenta a medida que el colesterol sérico se eleva, potenciando otros factores de riesgo (fig. 1)⁶. Se ha demostrado que la reducción del colesterol sérico se asocia efectivamente a una menor mortalidad cardiovascular. Los estudios iniciales efectuados usando fibratos demostraron una reducción de la mortalidad cardiovascular, pero no una reducción en la mortalidad general⁷. En cambio, los estudios

efectuados mediante estatinas han logrado demostrar una reducción en la mortalidad general, tanto en prevención primaria como secundaria^{8,9}. Probablemente, la magnitud de la reducción del colesterol influya en los resultados a largo plazo, ya que los metaanálisis han encontrado una estrecha asociación entre la magnitud de la reducción de las concentraciones de colesterol y la menor mortalidad resultante. Es probable que reducciones mayores al 25% del colesterol inicial se asocian a una supervivencia significativamente mejor¹⁰. Un estudio muy reciente ha reforzado este concepto al demostrar que un tratamiento agresivo de las concentraciones de colesterol es igualmente efectivo que la angioplastia en el manejo a largo plazo de pacientes con angina estable¹¹.

En estudios efectuados en Inglaterra se ha calculado que el coste de salvar una vida con el uso de estatinas en prevención primaria alcanza 0,8 millones de libras esterlinas, y el coste de salvar un año de vida llega a 147.000 libras. En prevención secundaria, estos costes son menores, pero aún prohibitivos para países subdesarrollados¹². Si se determina el valor de las intervenciones y hospitalizaciones que se ahorrarían con una adecuada prevención secundaria, usando estatinas, el coste por años de vida salvada se reduce considerablemente a rangos entre 4.000 y 30.000 dólares. Más aún, si se consideran los costes indirectos de la enfermedad, determinados por la productividad perdida, el tratamiento con estatinas significa un ahorro de recursos¹³.

En la mayoría de los países latinoamericanos, el acceso al tratamiento con estatinas es muy limitado debido a su coste. Es nuestra tarea convencer a las autoridades de salud para que incorporen estos medicamentos a la farmacopea de la salud pública, si entendemos la importancia de la prevención primaria y secundaria.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En cuanto a hipertensión arterial, los resultados son similares. Diversos estudios prospectivos han demostrado una asociación entre la magnitud de la reducción de cifras tensionales y la menor mortalidad resultante. Al igual que para el colesterol, probablemente existe un nivel umbral de reducción de cifras tensionales requerido para obtener efectos beneficiosos significativos. Una reducción de 5-6 mmHg en la presión arterial diastólica se asocia a una incidencia un 35% menor de accidentes vasculares y a una incidencia un 25% menor de infarto agudo de miocardio¹⁴. Sin embargo, en la reducción tensional se observa una curva en "J" con la mortalidad. Esto significa que existe un valor óptimo de presión arterial por debajo del cual la mortalidad sube nuevamente¹⁵. Es probable que deban ajustarse los objetivos de los tratamientos antihipertensivos para llegar a este valor óptimo, que deberá ser aquél

con la mejor relación coste-efectividad. Se había postulado que el tipo de medicamento antihipertensivo podría influir en los resultados a largo plazo del tratamiento. Existía temor de que los betabloqueadores y los diuréticos, al tener un efecto metabólico adverso sobre los lípidos séricos y la sensibilidad a la insulina, pudieran ser menos seguros que fármacos más nuevos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. En estudios retrospectivos observamos que los pacientes tratados con betabloqueadores y diuréticos tenían una mayor mortalidad que pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de calcio¹⁶. Sin embargo, en estudios prospectivos no se ha encontrado que el tipo de tratamiento farmacológico usado influya en la mortalidad a largo plazo de pacientes hipertensos¹⁷.

OBESIDAD

La obesidad, especialmente aquella en que la grasa se acumula en la región abdominal, llamada tipo manzana, se asocia a resistencia a insulina, hipertrigliceridemia e hipertensión^{18,19}. Existe una clara asociación entre el exceso de peso y una mayor mortalidad²⁰. Sin embargo, demostrar que la reducción de peso tiene un efecto independiente aumentando la supervivencia será muy difícil, ya que los estudios prospectivos sobre tratamiento de obesidad tienen altos índices de deserción y logran reducciones de peso muy modestas, lo que hace imposible cualquier análisis estadístico²¹. Además, la reducción de peso siempre va unida a reducciones en las concentraciones de lípidos séricos y la presión arterial, los cuales tienen un efecto independiente sobre la mortalidad difícil de separar del efecto de la disminución de peso. Todos estos argumentos hacen sospechar que el rendimiento coste-beneficio de programas de reducción de peso probablemente sea muy importante.

SEDENTARISMO

Otro factor de riesgo potencialmente modificable en programas de prevención primaria y secundaria es el sedentarismo. De nuevo, está claramente demostrado que los individuos que tienen alguna actividad física, como caminar 30 min diarios o más, tienen una supervivencia significativamente mayor que los individuos sedentarios^{22,23}. Por desgracia, no existen estudios acerca del impacto que pudiera tener un programa de entrenamiento físico en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular²⁴. En prevención secundaria, sólo un estudio efectuado en Chile por Román et al ha logrado demostrar que el entrenamiento físico conlleva una reducción significativa en la mortalidad^{25,26}. En ancianos existen evidencias concretas que demuestran que el entrenamiento de resistencia reduce la discapacidad, la pérdida de masa magra y

mejora la calidad de vida^{27,28}. Estas evidencias hacen pensar que, si bien no se ha demostrado clara y objetivamente que el entrenamiento físico reduce la mortalidad coronaria, el estímulo de una actividad física moderada, como caminar, o el desarrollo de programas de entrenamiento físico que utilizan medios baratos y sencillos que puedan ser llevados a cabo por los clientes en sus hogares²⁹ tendrá un impacto positivo en la calidad de vida y, probablemente, en la mortalidad cardiovascular.

TABAQUISMO

Los efectos deletéreos del tabaquismo son ampliamente conocidos y no requieren mayor profundización³⁰. Un estudio argentino ha demostrado, además, que el tabaquismo pasivo aumenta el riesgo en más de un 70% en no fumadores y su asociación con otros factores de riesgo tiene un alto significado estadístico³¹.

Es sabido que los programas para ayudar a dejar de fumar tienen un éxito que fluctúa entre un 5 y un 40%, dependiendo de las acciones que se tomen³². Las intervenciones mínimas, en las cuales un profesional de la salud detecta el hábito tabáquico y recomienda dejarlo durante la consulta habitual, tienen un éxito del 5%, mientras que programas multidisciplinarios que incluyen equipos multiprofesionales pueden alcanzar éxitos que rodean el 40%^{33,34}. El uso de terapia de reemplazo de nicotina, aunque efectivo, aumenta considerablemente los costes de los programas y disminuye su rendimiento coste-efectividad^{35,36}. De esta manera, en los programas de prevención es muy importante detectar el hábito tabáquico y aconsejar su abandono, aunque ésta sea la única acción que se tome al respecto. Estudios efectuados en los EE.UU. han calculado que los programas de abandono del hábito tabáquico cuestan a los planes de salud entre 790 y 1.200 dólares por cliente que deja de fumar, cifras que se comparan favorablemente con los costes de otros programas preventivos³⁷.

NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La homocisteína, un aminoácido azufrado circulante en muy bajas concentraciones, ha cobrado importancia recientemente como un importante factor de riesgo cardiovascular^{38,39}. Debido a que la desintoxicación de este aminoácido depende de una enzima que utiliza como cofactores el ácido fólico y la vitamina B₁₂⁴⁰, la suplementación con estas vitaminas o el enriquecimiento de alimentos reduce fácilmente sus concentraciones^{41,42}. Lamentablemente, aún no hay resultados de estudios a largo plazo que demuestren un efecto beneficioso de la reducción de las concentraciones de homocisteína sobre la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad. Más aún, existen dudas razonables

para pensar que el verdadero factor de riesgo es la deficiencia de folato y que la homocisteína sería sólo un marcador biológico de esta deficiencia⁴³⁻⁴⁵. Se ha demostrado, sin embargo, que la reducción de las concentraciones de homocisteína se asocia a una mejoría en la reactividad vascular en monos⁴⁶, lo que hace suponer que se encontrará finalmente una reducción en eventos vasculares con la suplementación con ácido fólico. Si por último se llegara a la decisión de reducir las concentraciones de homocisteína como parte de programas de prevención cardiovascular, probablemente se optará por el enriquecimiento de alimentos con ácido fólico, que ha probado ser una manera eficiente de modificar las concentraciones del aminoácido⁴⁷.

MALOS HÁBITOS DIETÉTICOS

La dieta tiene un efecto sobre el riesgo cardiovascular, que es independiente de los efectos que pueda tener sobre los lípidos séricos. Entre los nutrientes más importantes que se deben mencionar, los ácidos grasos omega-3 y los ácidos grasos trans tienen un papel fundamental.

Los ácidos grasos omega-3 son altamente poliinsaturados y provienen fundamentalmente de peces de agua fría. Se ha demostrado que estos ácidos grasos reducen la agregación plaquetaria y los valores de presión arterial, y tienen un efecto modesto sobre las concentraciones de triglicéridos^{48,49}. Más que la suplementación de la dieta con estos ácidos grasos, se ha demostrado que el consumo de pescado dos o más veces por semana se asocia a una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular⁵⁰.

Los ácidos grasos trans se generan durante la hidrogenación industrial de aceites, proceso usado ampliamente para la fabricación de margarinas. La conformación espacial de estos ácidos grasos provoca cambios en la función de membrana y altera desfavorablemente las concentraciones de colesterol total y HDL⁵¹. Diversos estudios epidemiológicos han dado buenos argumentos para creer que la restricción del consumo de estos ácidos grasos hidrogenados y de grasa saturadas se asocia a reducciones importantes en el riesgo cardiovascular^{52,53}.

Estos datos nos permiten deducir que modificaciones en la dieta no necesariamente destinadas a reducir el colesterol, la presión o la ingesta de calorías, también tendrán efectos beneficiosos sobre la mortalidad cardiovascular cuando se aplican en programas de prevención primaria o secundaria.

APLICABILIDAD EN CHILE DE LOS CRITERIOS DE MANEJO DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR UTILIZADOS EN EE.UU.

En Chile, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en adultos⁵⁴. Asimismo,

estudios de morbilidad efectuados en ciudades chilenas ponen de manifiesto que las enfermedades cardiovasculares tienen la mayor prevalencia poblacional⁵⁵. Un trabajo efectuado en hospitales chilenos demostró que más del 40% de los pacientes ingresados por un infarto agudo de miocardio tenían antecedentes de tabaquismo e hipertensión arterial, y que el 19% presentaban alteraciones en los lípidos séricos⁵⁶.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en chilenos es muy similar a la observada en países desarrollados. Estudios efectuados en 1988 y 1992 por Berrios et al en adultos sanos demuestran una frecuencia alta y creciente (sobre el 30%) de obesidad, hipercolesterolemia e hipertensión arterial. Las cifras de sedentarismo del citado estudio son muy elevadas, ya que más de la mitad de la población hace menos de 30 min semanales de ejercicio⁵⁷. Otros estudios realizados en Chile han demostrado que la frecuencia de obesidad aumenta en los niveles socioeconómicos inferiores, lo que expone al sector más vulnerable de nuestra población a un mayor riesgo coronario⁵⁸. Además, existe una estrecha relación entre la obesidad materna y la de los hijos en nuestra población, lo que indica que este factor de riesgo debe ser manejado desde la niñez⁵⁹. El reciente estudio CARMEN, efectuado en la ciudad de Valparaíso, confirma la elevada frecuencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular en la población chilena^{60,61}. En poblaciones aborígenes que viven en sectores rurales del sur de Chile, la prevalencia de hipercolesterolemia es ligeramente menor, pero otros factores de riesgo tienen un comportamiento muy similar a la población mestiza urbana⁶².

Los hábitos alimentarios de los chilenos también reflejan un alto perfil de riesgo. Un estudio publicado por Castillo et al demuestra un alto consumo de grasas saturadas, sal y calorías grasas y un casi nulo consumo de pescado, aun considerando que Chile es un país marítimo por excelencia⁶³.

En cuanto a nuevos factores de riesgo, estudios en chilenos han puesto de manifiesto una frecuencia de hiperhomocisteinemia muy similar a la encontrada en los EE.UU. Aproximadamente el 10% de los adultos jóvenes y el 20% de los adultos mayores tienen concentraciones de homocisteína total sobre 14 $\mu\text{mol/l}$ ^{64,65}.

Estos antecedentes nos indican que la prevalencia de factores de riesgo y enfermedad aterosclerótica en la población chilena es similar o más alarmante que la de países desarrollados. Por tanto, las medidas de manejo de factores de riesgo debieran reducir la morbilidad, mortalidad e invalidez derivada de estas enfermedades. No contamos con estudios prospectivos en la población chilena del impacto coste-beneficio que tendrían programas de prevención cardiovascular, pero no hay ningún argumento para pensar que éste debería ser distinto a los publicados en otros países. Probablemente, costará mucho convencer a las autoridades de salud de que inviertan recursos en tratamientos caros, como las

estatinas, pero el desarrollo de campañas de promoción de salud y hábitos de vida saludable por el Ministerio de Salud es ya una realidad en Chile.

DISEÑO DE PROGRAMAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

En el diseño de programas de prevención deben tenerse en cuenta algunos factores que influirán sobre su eficiencia:

1. Conciencia de las personas acerca de los factores de riesgo: en general, existe poca información en el público general acerca del concepto de factor de riesgo y sus implicaciones para la salud. Es difícil incorporar a individuos asintomáticos en programas de tratamiento que implicarán restricciones o cambios en los hábitos de vida y posiblemente gastos por uso de medicamentos, pero que no mejorarán ninguna sintomatología a corto plazo.

Más aún, explicar que el concepto de factor de riesgo no implica una relación directa de causalidad, sino una asociación estadística entre dos hechos, puede confundir aún más a los potenciales usuarios. Sin embargo, es importante que la comunicación entre los prestadores de salud y los usuarios sea veraz y que la información que se entregue sea completa, para que no haya falsas expectativas con los tratamientos que se inicien.

2. Tener en cuenta la alta deserción de pacientes de programas de manejo de factores de riesgo. Al igual que en todos los programas de crónicos, se debe contar con una pérdida que fluctúa entre el 20 y el 50% de los pacientes que inicialmente se incorporan a estos programas. La alta deserción observada es debida a la falta de conciencia de la importancia del manejo de factores de riesgo, a la falta de cambios sintomáticos con el tratamiento y al poco interés para mantener restricciones en hábitos de vida a largo plazo. Esta deserción es un factor que impide una adecuada evaluación de estos programas a largo plazo.

3. Análisis de la relación coste-beneficio de los programas de prevención. El uso de medicamentos caros, como las estatinas, implican un alto coste por año de vida salvada o por vida salvada en prevención primaria. En prevención secundaria, estos costes son menores, pero aún altos. Las terapias destinadas a modificar hábitos de vida o dietéticos son menos costosas, pero también menos eficientes. Muchas de las decisiones acerca de las terapias que se elegirán en un programa determinado dependerán de los recursos humanos y materiales con que se cuente. No debe pensarse que no contar con un acceso a medicamentos costosos o grupos complejos de profesionales impedirá llevar a cabo acciones con una adecuada relación coste-efectividad. El recurso más importante es el profesional, y el arma de trabajo más importante es la

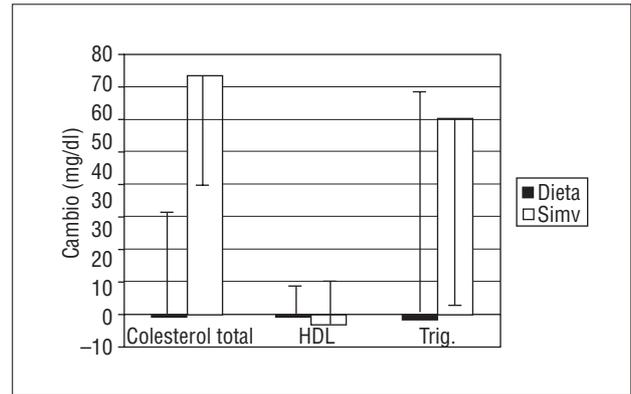


Fig. 2. Cambios en lípidos séricos en un programa de prevención secundaria, utilizando simvastatina a dosis de 20 mg/día. Las barras representan el promedio \pm la desviación estándar. La leyenda indica los pacientes tratados con dieta (dieta) o simvastatina (simv); HDL: colesterol HDL; Trig.: triglicéridos.

adecuada educación y el manejo personalizado de los clientes. Estos dos factores limitarán la deserción y permitirán un cambio de hábitos paulatino pero mantenido a largo plazo.

EXPERIENCIA PREVIA EN PROGRAMAS DE PREVENCIÓN

Se han desarrollado programas de prevención primaria y secundaria a cargo de médicos internistas, enfermeras y expertos en nutrición. En estos programas se ha privilegiado el manejo no farmacológico de factores de riesgo y la educación.

En un programa efectuado en una empresa, destinado a trabajadores sanos en una población cautiva, logramos una adhesión que fluctuó entre el 64 y el 77%, dependiendo del programa. Mediante manejo no farmacológico se logró una reducción del 10% en el colesterol total, y una disminución promedio de 2 kg de peso, después de 2 años de control en clientes adheridos. También se consiguieron reducciones significativas, pero modestas, en la presión arterial⁶⁶. En otro programa, diseñado para pacientes coronarios, realizado en nuestro hospital, el tratamiento dietético ha logrado una reducción promedio de colesterol total de $32,4 \pm 38,6$ mg/dl y los triglicéridos han bajado $41,4 \pm 51,1$ mg/dl en 14 pacientes. En un grupo de 30 individuos que no respondieron al tratamiento dietético, el uso de simvastatina a dosis de 20 mg/día logró reducciones importantes de colesterol y triglicéridos (fig. 2). No ha habido cambios significativos en el colesterol HDL. En 17 pacientes obesos, con un índice de masa corporal inicial que fue de 33 ± 7 kg/m² se ha logrado una reducción promedio de $2,2 \pm 1,9$ kg con tratamiento dietético (datos no expuestos).

Estas cifras nos indican que los programas de prevención, tanto primaria como secundaria, pueden inducir cambios favorables en factores de riesgo cardio-

vascular. Sin embargo, se debe ser muy cuidadoso en la planificación del tipo de intervención que se efectuará, puesto que los costes fácilmente pueden incidir de manera importante en la eficiencia de los programas. Siempre se deben intentar llevar a cabo las acciones que tengan el mejor rendimiento coste-beneficio, aun a costa de disminuir el impacto sobre factores de riesgo específicos. Se debe tener en cuenta que el principal objetivo de estos programas debe ser la obtención de una buena adhesión, así mismo, se debe contar con profesionales idóneos que sean capaces de promover cambios significativos en los hábitos de vida.

En resumen, teniendo en cuenta que en Latinoamérica, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es similar a la de países desarrollados, las estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares deben ser universales.

BIBLIOGRAFÍA

- Schargrodsky H, Escobar MC, Escobar E. Cardiovascular disease prevention. A challenge for Latin America. *Circulation* 1998; 98: 2103-2104.
- Escobar E. Prevención de enfermedades cardiovasculares y protección cardiovascular: una perspectiva latinoamericana. *Cardiol Rev* 1996; 1 (Supl): 49-54.
- Berrios X, Jadue L, Zenteno I. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas. Estudio en la población general de la Región Metropolitana. *Rev Med Chile* 1990; 118: 597-604.
- Fasce E, Pérez H, Boggiano G. Hipertensión arterial en comunidades rurales. Estudio en la VIII región, Chile. *Rev Med Chile* 1993; 121: 1058-1067.
- Ciruzzi M, Rozlosnik J, Pamprano P, Delmonte H, Paterno C, Soifer S et al. Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio en Argentina. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Supl 2): 9-40.
- Wilson PWF, D'Agostino RD, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WD. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
- Report of the Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow up. *Lancet* 1980; 2: 379-385.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- The long term intervention with pravastatin in Ischemic Disease Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 187-195.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
- Pharoah PDP, Hollingworth W. Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. *Br Med J* 1996; 312: 1443-1448.
- Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 332-336.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2 short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment Randomized Trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- Román O, Cuevas R, Bunout D. Influencia de factores de riesgo y tratamiento farmacológico en la mortalidad de hipertensos esenciales. *Rev Med Chile* 1988; 126: 745-752.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklasson A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
- Despres JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect of patient's risk. *Obesity Res* 1998; 6 (Supl 1): 8-17.
- Report of a WHO Consultation on Obesity. Obesity, preventing and managing the global epidemic. Ginebra: World Health Organization, 1997.
- Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med* 1993; 119: 688-693.
- Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, I-Min Lee, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 28: 538-545.
- Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl R. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328: 533-537.
- Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612-628.
- Román O, Gutiérrez M, Luksic I, Chávez E, Camuzzi AL, Villalón E et al. Cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. 9-year controlled follow-up study. *Cardiology* 1983; 70: 223-231.
- O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-244.
- Ades PA. Cardiac rehabilitation in older coronary patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 98-105.
- Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330: 1769-1775.
- Mikesky AE, Topp R, Wigglesworth JK, Harsha DM, Edwards JE. Efficacy of a home based training program for older adults using elasting tubing. *Eur J Appl Physiol* 1994; 69: 316-320.
- Wilson PWF, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silberchatz H, Belnager AM, Poehlmann H et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997; 516-522.
- Ciruzzi M, Pamprano P, Esteban O, Rozlonik T, Tartaglione J, Abecasis B et al. Case-control study of passive smoking at home and risk of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 797-803.
- Schwartz JL. Methods of smoking cessation. *Med Clin North Am* 1992; 76: 451-476.

33. Manley MW, Payne Epps R, Glynn TJ. The clinicians role in promoting smoking cessation among clinic patients. *Med Clin North Am* 1992; 76: 477-494.
34. Bello S. ¿Cómo podemos ayudar a nuestros pacientes a dejar de fumar? *Rev Med Chil* 1994; 122: 465-468.
35. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
36. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
37. Curry SJ, Grothaus LC, McAfee T, Pabiniak C. Use and cost effectiveness of smoking cessation services under four insurance plans in a health maintenance organization. *N Engl J Med* 1998; 339: 673-679.
38. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
39. Nygaard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Fartstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
40. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalysyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methyltetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 414-421.
41. Bunout D, Garrido A, Suazo M, Kauffman R, Venegas P, de la Maza P et al. Effects of a supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and ldl oxidation in coronary patients. *Nutrition International* 2000; 16: 107-110.
42. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1009-1015.
43. Folsom AR, Nieto J, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms and B vitamins. *Circulation* 1998; 98: 204-210.
44. Verhaar MC, Wever RMF, Kastelein JJP, van Dam T, Koomans HA, Rabelink TJ. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 97: 237-241.
45. de Jong SC, Stehouwer CDA, Mackaay AJC, van den Berg M, Bulterijs EJ, Visser FS et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia and asymptomatic vascular disease in siblings of young patients with vascular disease and hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2655-2662.
46. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR. Vascular dysfunction in monkeys with diet induced hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 24-29.
47. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340: 1449-1454.
48. Bona KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentanoic and docosahexanoic acids on blood pressure in hypertension. *N Engl J Med* 1990; 322: 795-801.
49. Mehta J, López LM, Wargovich T. Eicosapentanoic acid: its relevance in atherosclerosis and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 155-159.
50. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willet WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-982.
51. Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1933-1940.
52. Willet WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993; 341: 581-585.
53. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-1499.
54. Anuario de Demografía del Instituto Nacional de Estadística 1995; 9-349.
55. Medina E, Kempffer AM, Cornejo E, Hernández E. Características y manejo de la morbilidad en siete ciudades Chilenas. *Rev Med Chile* 1997; 125: 950-955.
56. Prieto JC, Corbalán R, Chávez E, Lanás F, Cumsille F, Nazza C. Infarto agudo del miocardio en hospitales chilenos. Resultados finales del estudio GEMI. *Rev Med Chile* 1999; 127: 763-774.
57. Berrios X. Tendencia temporal de los factores de riesgo de enfermedades crónicas: ¿la antesala silenciosa de una epidemia que viene? *Rev Med Chile* 1997; 125: 1405-1407.
58. Rozowski J, Arteaga A. El problema de la obesidad y sus características alarmantes en Chile. *Rev Med Chile* 1997; 125: 1217-1224.
59. Kain J, Albalá C, García F, Andrade M. Obesidad en el preescolar: evolución antropométrica y determinantes socioeconómicos. *Rev Med Chile* 1998; 126: 271-278.
60. Jadue L, Vega J, Escobar MC, Delgado I, Garrido C, Lastra P et al. Factores de riesgo para enfermedades no transmisibles: metodología y resultados globales de la encuesta base del programa CARMEN. *Rev Med Chile* 1999; 127: 1004-1013.
61. Vega J, Jadue L, Escobar MC, Jalil J, Espejo F, Delgado I et al. Prevalencia de hipertensión arterial en Valparaíso. Resultados de la encuesta de base del programa CARMEN. *Rev Med Chile* 1999; 127: 729-738.
62. Stockins B, Larenas G, Charles M, Standen D, Espinoza O, Illesca M et al. Niveles de lípidos y de presión arterial en población mapuche de la Región de la Araucanía, Chile. *Rev Med Chile* 1998; 126: 1291-1299.
63. Castillo C, Atalah E, Benavides X, Urteaga C. Patrones alimentarios en adultos que asisten a consultorios de atención primaria de la Región Metropolitana. *Rev Med Chile* 1997; 125: 283-289.
64. Bunout D, Petermann M, de la Maza P, Kauffmann R, Suazo M, Hirsch S. Niveles de homocisteína en adultos sanos chilenos. *Rev Med Chile* 1998; 126: 905-910.
65. Gattas V, Cifuentes M, Gajardo H, Hirsch S, De la Maza P, Bunout D et al. Estado nutricional y gasto energético en ancianos de distinto nivel socioeconómico. *Rev Med Chile* 1999; 127: 57-64.
66. Kauffmann R, Bunout D, Hidalgo C, Aicardi V, Rodríguez R, Cañas L et al. Evaluación a dos años de un programa de control de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores asintomáticos. *Rev Med Chil* 1992; 120: 822-827.