

# FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La humanidad desde sus inicios ha sido amenazada por epidemias que diezaban las poblaciones y que eran en mayoría de origen infeccioso como la peste bubónica, el tífus, la lepra, la tuberculosis y en la actualidad el Sida que aún no puede ser controlado debido a la mutagenicidad del virus. En las primeras décadas del siglo XX las enfermedades cardiovasculares tomaron visos de epidemia porque la mortalidad iba en aumento y cada vez a edades más tempranas. Motivados por la alarmante realidad, se realizaron excelentes estudios clínicos de observación, con correlación anátomo-patológica y estudios experimentales. No se obtuvieron datos epidemiológicos de grandes poblaciones por carecer de análisis estadísticos.

Ha mediados del siglo pasado se iniciaron estudios prospectivos para determinar las causas de muerte cardiovascular, el más conocido de ellos es el Framingham Heart Study que fue el primer estudio epidemiológico a gran escala realizado en el pequeño suburbio de Framingham, al norte de Massachussets, esta población de 5,209 habitantes, fue comprometida en 1948, a someterse a un estudio prospectivo epidemiológico de seguimiento horizontal. Los datos obtenidos fueron denominados factores de Riesgo de Enfermedad Coronaria, porque la causa de muerte más frecuente en esa población era el infarto agudo del miocardio. A los 5 años de haberse iniciado los estudios, establecieron los factores de riesgo cardiovascular no modificables como: la edad, el sexo y herencia; y los modificables: dislipidemias, hipertensión arterial, tabaco, Diabetes Mellitus y otros llamados factores secundarios como la vida sedentaria, "stress", obesidad, etc.

Estudios similares se realizaron en Chicago, Los Angeles, Albany y California; concluyendo que la enfermedad aterosclerótica es de etiología multifactorial y que se inicia en los primeros años de vida. Posteriormente fueron agregándose nuevos factores de riesgo cardiovascular como la homocisteína, el fibrinógeno, las LDL pequeñas y densas, la lipoproteína Lp(a), las infecciones por citomegalovirus, virus herpes, *Chlamydia pneumoniae* y la inflamación, todos los cuales revisaremos brevemente.

Grandes progresos se han realizado en los últimos 40 años no solo al identificar los factores de riesgo cardiovascular sino al implementar las medidas para corregirlos, desarrollando guías de tratamiento, las cuales se actualizan periódicamente con resultados positivos.

En 1913 Anitschikov y Chalotov alimentaron conejos con colesterol puro y de esa manera desarrollaron aterosclerosis en coronarias y aorta similar a la de los humanos, demostrando así la relación de Colesterol con la enfermedad coronaria.

El estudio PROCAM (Estudio prospectivo Múnster 1979) señaló que la Hiperlipidemia es más significativa que la Hipertensión arterial o la Diabetes.

El estudio de la intervención de múltiples factores de riesgo (MRFIT 1982) y Keys y colaboradores en el Estudio de los Siete Países (1984), establecieron la relación de los niveles séricos de colesterol con la mortalidad coronaria y se demostró la relación inversa de la mortalidad con los niveles de la lipoproteína de alta densidad (HDL).

Establecida la relación del **colesterol** y el desarrollo de aterosclerosis, las investigaciones se dirigieron a

estudiar el metabolismo de las lipoproteínas transportadoras de colesterol situando a la Lipoproteína de baja densidad (LDL) como el centro de la aterogénesis y a la Lipoproteína de Alta Densidad (HDL) como factor de protección, ya que la mortalidad coronaria se presenta en relación inversa a los niveles de esta lipoproteína.

El HDL favorecería la remoción de colesterol desde las células e inhibiría el proceso de oxidación de la LDL, disminuyendo la captación de las partículas de LDL oxidadas por las células espumosas, determinando placas ateroscleróticas menos complejas. El incremento de las HDL lleva a la disminución significativa de los macrófagos e incremento de las células musculares lisas lo que produciría estabilización de la placa aterosclerótica.

Por cada mgr/dl de HDL que se incrementa en el plasma el riesgo de enfermedad coronaria decrece 2 a 3 %. El HDL ha demostrado tener efecto antiinflamatorio, antioxidante y antitrombótico y facilita la viabilidad del óxido nítrico (NO). Recientemente se ha propuesto que el HDL inhibe la quimiotaxis del monocito, un evento clave en la aterogénesis.

En las estadísticas obtenidas en el estudio de Framingham, 80% de la población con enfermedad coronaria presentaban cifras similares a las que no la desarrollaban; lo que se explicó por la heterogenicidad de las LDL con sus distintas sub-clases, entre ellas LDL pequeñas y densas (sLDL), cuya presencia incrementa el riesgo hasta en 3 veces, habiendo sido clasificadas como LDL patrón B y que se puede asociar a disminución de HDL, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, mayor susceptibilidad a la oxidación, transmisión de carácter dominante y se le ha dado el nombre de **Fenotipo Lipoproteico Aterogénico**.

Diversos estudios (Québec Cardiovascular Study y Physicians Health Study), concluyen que el riesgo es mayor en pacientes con ApoB100 elevado, ya sean hipertrigliceridémicos ó normolipidémicos, con mejor respuesta al tratamiento hipolipemiante. El uso de las técnicas mediante electroforesis y ultracentrifugación analítica, que sirven para determinar el tamaño y la densidad de las LDL, respectivamente, son complejas y no están al alcance de la práctica clínica.

Para un tratamiento exitoso es necesario seguir las pautas del Programa Nacional de Educación sobre el colesterol que señala la importancia de la prevención primaria, con dieta y tratamiento farmacológico.

Otro factor de riesgo mayor es la **Hipertensión Arterial** sistólica, diastólica, lábil, definitiva o fija, porque al no ser controladas, triplican la probabilidad de accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca

con menor incidencia de enfermedad coronaria y arterial periférica, independientemente de la edad y sexo. El análisis de los estudios realizados señalan mayor relación de presión diastólica elevada con eventos cardiovasculares.

En la investigación sobre Factores de Riesgo Coronario en el Perú, que realiza la Sociedad Peruana de Cardiología, estudio observacional y transversal, basado en muestreo aleatorio; el análisis en 26 ciudades de las diferentes regiones del país, que incluye mas de 15,000 encuestados, dará a conocer la prevalencia de estos factores de riesgo y de la hipertensión arterial. Prevalencia que está afectada por el incremento de la población y los profundos cambios socio económicos, culturales y étnicos, incluyendo el abandono de labores agrícolas y la migración del campo a la ciudad en los últimos 40 años. Los resultados nos revelarán los problemas de salud pública de los cuales deberá concientizarse a la población.

El Séptimo Reporte del Joint National Committe, considera la prevención, detección y evaluación de la HTA, señalando las guías de un tratamiento adecuado para reducir la morbimortalidad, que debe mejorarse con los tratamientos actuales y su aplicación correcta.

**La Diabetes Mellitus** afecta a 150 millones de personas en el mundo habiéndose incrementado 40% en la última década. La Diabetes Mellitus Tipo I (insulino dependiente) y la Tipo II (No insulino dependiente) representan un problema de Salud Pública de grandes dimensiones y que después de diagnosticadas deben ser corregidas y tratadas para evitar complicaciones, especialmente las cardiovasculares, es conocido que en los diabéticos los infartos pueden ser silentes ó asintomáticos. En el estudio de Framingham, el 6 % de las mujeres y el 8 % de los hombres fueron diabéticos, de ellos los hombres tuvieron el doble y las mujeres el triple de incidencia cardiovascular que los no diabéticos. Los nuevos conceptos están en relación con una compleja fisiopatología de la aterosclerosis con participación de las tres capas de las paredes vasculares, la disfunción endotelial inducida por la hiperglicemia, por incremento del stress oxidativo que conduce a la inflamación de la adventicia y a la neovascularización de los vasa vasorum, hemorragia dentro de la placa, llevando a la ruptura de la misma, y trombosis coronaria, ésta es mediada por factores procoagulantes y factor tisular incrementados en la Diabetes Mellitus no controlada.

La inmunidad activada y la producción de citoquinas llevan a la resistencia a la insulina y a otros componentes del síndrome metabólico ó síndrome X que conducen a la aterosclerosis. Los receptores activadores de la proliferación peroximal (PPARS) son considerados reguladores transcripcionales nucleares de la

ateroesclerosis. Lo que sienta bases que prometen un mejor tratamiento de la aterosclerosis diabética.

**El tabaquismo** es el único factor erradicable, que pese a que la prevalencia ha disminuido en las últimas décadas, continua siendo un riesgo mayor. El tabaco contiene miles de compuestos químicos sólidos y muchos gaseosos. El humo del cigarrillo contiene principalmente nicotina que es su principio activo, potente alcaloide capaz de producir síndrome de adicción; el monóxido de carbono que se inhala y el alquitrán que contiene elementos carcinogénicos.

La nicotina y el monóxido de carbono (CO) contribuyen a la oxidación de las LDL, disminuyen las HDL y alteran el normal funcionamiento de la membrana endotelial desarrollando lesiones degenerativas necróticas, ruptura de la placa y formación de trombos por estimulación de la agregación plaquetaria. El CO se difunde a través de la membrana alveolar desplazando el O<sub>2</sub> de la Hb formando carboxihemoglobina y reduce la disponibilidad de oxígeno en los tejidos, especialmente en el miocardio.

Los estudios epidemiológicos demuestran que hay relación directa entre el número de cigarrillos consumidos y enfermedad coronaria, sin embargo algunas variaciones dependen de otros factores de riesgo presentes en la población estudiada ó que algunos fumadores dejen el hábito de fumar en el transcurso de la investigación; lo que falsea los resultados. En el estudio de Framingham se encontró enfermedad coronaria en el 18% de los varones y en un 31% de las mujeres por cada diez cigarrillos fumados diariamente. El fumador moderado tiene 50% más riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y el fumador severo 100%.

El medio ambiente del fumador tiene más alquitrán, monóxido de carbono, metano y nicotina elementos todos ellos nocivos que afectan al fumador pasivo que también desarrolla disfunción endotelial. La tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular desencadenada por el efecto trombogénico complejo del tabaco, desciende rápidamente al dejar de fumar. Se encuentra en fase experimental el uso de vacunas que bloquearían el placer de fumar impidiendo la llegada de la nicotina al cerebro.

El estudio de los factores de riesgo coronario que está en proceso, nos dará la prevalencia del tabaquismo en el Perú.

**La obesidad** en la mayoría de estudios tiene relación con la aterosclerosis, pero como factor de riesgo independiente es discutible porque frecuentemente está ligada a otros factores como: dislipidemias, vida sedentaria, hipertensión, diabetes y otros trastornos endocrinos.

Las mujeres con obesidad central o abdominal y coeficiente cintura / cadera superior a 0.8 pueden presentar resistencia a la insulina disminución de HDL, hipertrigliceridemia, a veces combinado con el síndrome X cardiológico.

En el estudio de Framingham se encontró una relación continua y positiva entre obesidad e infarto de miocardio. Las mujeres con peso corporal ideal presentan un riesgo de 35 a 60 % menor que las que desarrollan obesidad.

La **actividad física** como medida de prevención de la enfermedad coronaria está muy difundida, pero es algo difícil de evaluar por los diferentes niveles de ejercicio, la frecuencia con que se practica y la concurrencia de otros factores de riesgo: edad, sexo, antecedentes familiares, status social, etc. En lo que coinciden todos los estudios es que el ejercicio físico moderado disminuye significativamente el riesgo de infarto cardiaco. Sin embargo, la actividad física está disminuida en las ciudades industrializadas que utilizan mayor transporte mecanizado. Se necesitan estudios estadísticos que comparen la actividad física entre la población de las ciudades y las de las zonas rurales. Aunque los mecanismos de protección no están claros el incremento del HDL por el ejercicio podría ayudar al control de otros factores de riesgo.

Analizaremos brevemente los llamados **nuevos factores de riesgo cardio vascular** denominados así para explicar el desarrollo de enfermedad aterosclerótica en ausencia de los factores conocidos anteriormente reseñados.

Existen pacientes con severa enfermedad coronaria aterosclerótica que tienen cifras de colesterol plasmático inferiores a lo normal y pacientes de edad avanzada sin enfermedad aterosclerótica y colesterol plasmático muy elevado. En las estadísticas de Framingham el 80% de la población que desarrolló enfermedad coronaria presentaban cifras similares a los no afectados. Esto se podría explicar por la presencia de lipoproteínas **LDL pequeñas y densas (sLDL)** muy aterogénicas que triplicarían el riesgo de enfermedad coronaria, clasificadas como LDL tipo ó patrón B, asociada a hipertrigliceridemia, HDL disminuido, hiperinsulinemia y mayor resistencia a la insulina con mayor susceptibilidad a la oxidación, trastorno hereditario con carácter dominante, se le denomina Fenotipo Lipoproteico aterogénico y responde favorablemente al tratamiento hipolipemiente. Por el contrario el patrón A tendría triglicéridos normales y LDL grande de densidad normal.

El diagnóstico se hace con técnicas analíticas mediante electroforesis y ultracentrifugación, que son muy complejas y no es fácil aplicarlas en la práctica clínica.

La **Lipoproteína(a) Lp(a)** es similar en estructura a la LDL pero en la apoB100 se adosa una molécula de apoproteína(a), cuando se eleva a más de 25 mg./dl es un factor de riesgo independiente que ha sido descrita hace 35 años y que por las características especiales de su estructura es más aterotrombogénica, presenta polimorfismo (32 isoformas), penetra fácilmente en la pared arterial y desencadena el proceso aterosclerótico, con proliferación de células musculares y todos los procesos de aterogénesis conocidos. La Lp(A) es de gran variación y no es útil para llevar control del paciente y puede ser la causa de falta de respuesta al tratamiento.

Otro factor nuevo de riesgo coronario es la **Homocisteína** que es un aminoácido azufrado, producto intermedio en el metabolismo de la metionina. Es un defecto homocigote que causa homocistinuria cuando los niveles de homocisteína en sangre, son muy elevados. La homocisteína tendría un efecto tóxico directo sobre el endotelio arterial y promovería lesiones ateroscleróticas y trombosis recurrentes en las arterias principales coronarias, cerebrales, periféricas y también venosas. Hay formas heterocigotes que no son frecuentes. Varias vitaminas y co-factores como el ácido fólico, la cianocobalamina (Vit B12) y la piridoxina (Vit B6), están íntimamente relacionadas con el metabolismo de la homocisteína. Investigaciones clínicas actuales están combinando el tratamiento de estas vitaminas con estatinas, lo que permitirá un metabolismo normal de la homocisteína.

El Dr. W Kannel y otros investigadores señalan que el **Fibrinógeno** debería ser considerado como un factor de riesgo predictor mayor independiente para la aterosclerosis cardiovascular. El fibrinógeno es una glucoproteína soluble de alto peso molecular, sintetizada en el hígado. El Estudio Concertado Europeo encuentra correlación significativa entre fibrinógeno con infarto de miocardio y muerte súbita en pacientes seguidos angiocardiográficamente en el lapso de dos años. El mecanismo sería mediante infiltración de la pared arterial, incremento de la agregación plaquetaria con formación de trombos de fibrina, aumento de la viscosidad del plasma y agregación de hematíes con efecto aterogénico y trombótico. El fibrinógeno se correlaciona positivamente con las lipoproteínas e insulinemia y negativamente con el c-HDL y la actividad física. Aumenta con la edad, tabaquismo, hipertensión, diabetes, obesidad, sedentarismo y en la postmenopausia.

Los fibratos disminuyen el fibrinógeno y actúan predominantemente por activación de los receptores nucleares PPAR alfa; incrementan el HDL 5 a 25% e inhiben los eventos inflamatorios.

El desarrollo de nuevos fármacos que sean más efectivos para activar el PPAR alfa solos o en combinación con la activación del PPAR gama que es un mejor regulador de la sensibilidad a la insulina, resultará en un mejor control de los lípidos plasmáticos. Actualmente hay un mayor interés en la **inflamación**. Para algunos investigadores la aterosclerosis puede ser considerada como una enfermedad inflamatoria crónica, producida por injurias llamadas factores de riesgo y comparable a la artritis reumatoidea, cirrosis, glomeruloesclerosis fibrosis pulmonar y pancreatitis crónica a la que se podría agregar la infección por el citomegalovirus o la *Chlamydia pneumoniae*. La estricta grasa es una lesión inflamatoria inicial pura, compuesta por la activación y transformación de los macrófagos que liberan enzimas hidrofílicas como citoquinas, enzimas proteolíticas y factores de crecimiento, acompañados de linfocitos T, seguido de proliferación y migración de las células musculares lisas, adhesión y difusión de los monocitos y linfocitos a través de la pared alterada en su permeabilidad.

El movimiento de las lipoproteínas dentro de la pared de la arteria se produce a través de los mediadores de la inflamación lo que permite la unión de la LDL al endotelio y los músculos lisos arteriales por incremento en la transcripción del receptor genético de la LDL. El LDL modificado intracelular inicia la producción de citoquinas inflamatorias y uroquinasas que causan las alteraciones para la formación del ateroma. La inflamación hace vulnerable la integridad de la placa a través de las células T que inhiben la producción de colágeno por las células musculares lisas y favorece la síntesis de proteasas por los macrófagos que degradan el colágeno, mecanismos que debilitan la placa, su ruptura y complicaciones.

La **infección** es un factor de riesgo al que se le da mayor interés porque han sido identificados organismos infecciosos como participantes en la patogénesis de la aterosclerosis. Ellos serían dentro de los virus Herpes, el Citomegalovirus (CMV) y de las bacterias, la *Chlamydia pneumoniae* (CP).

Algunos autores incluyen, aún sin éxito al *Helicobacter pylori*. Uno de los experimentos más consistentes es la Enfermedad de Marek, producida en pollos por el Herpes Virus Avian que desarrollan aterosclerosis similar a la humana y se hace muy severa cuando son alimentados con colesterol.

Se han llevado a cabo tres frentes de investigación en relación al Citomegalovirus, el desarrollo de aterosclerosis en tiempo prolongado, re-estenosis después de la terapia intervencionista y el desarrollo acelerado de la aterosclerosis en pacientes con trasplante de corazón. Algunos investigadores

encuentran asociación entre una infección previa a Citomegalovirus y riesgo de re-estenosis después de la aterectomía coronaria; los anticuerpos mostraban infección previa y no reciente, lo que lleva a considerar que este tipo de infección era un factor de riesgo para la estenosis. Casos similares se observan en corazones transplantados. Otros investigadores no están de acuerdo, argumentando que la infección a CMV es común en la población general y que es difícil aislarlo del ateroma.

Dentro del campo de las bacterias patógenas, la *Chlamydia pneumoniae* es la que tiene al parecer mayor relación con la aterogénesis. Hay estudios seroepidemiológicos que le dan soporte. Gupta y colaboradores concluyen que los títulos de los anticuerpos anti CP pueden predecir eventos futuros en sobrevivientes de infarto miocárdico y el uso de azitromicina puede disminuir el riesgo.

Son necesarios más estudios prospectivos con casos control para establecer relación causa-efecto, porque es desconocido si la CP inicia la injuria aterosclerótica, facilita su desarrollo o coloniza un ateroma. La presencia viable endovascular del germen justificaría la investigación para determinar el tratamiento microbiano en la prevención de la enfermedad coronaria.

Los estudios de prevalencia de las enfermedades cardiovasculares, son limitados en los países de América, exceptuando USA y Canadá, donde los eventos cardiovasculares son reportados a oficinas responsables de la estadística de salud. Los datos de morbilidad en algunos países de América Latina tienen que ser considerados con cautela y no generalizarlos porque no hay uniformidad en la obtención de los datos. El Estudio de Factores de Riesgo Coronario en Sudamérica coordinado por la Sociedad Sudamericana de Cardiología, ayudará a determinar la prevalencia en nuestra región.

Desde los años 60 del siglo XX ha habido una notable declinación de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en USA y Canadá y al parecer también en nuestros países. La mortalidad está en relación con la prevalencia de los factores de riesgo, características psico-sociales y económicas.

El conocimiento de nuestra realidad nos dará datos necesarios para el mejor cuidado de la salud y la aplicación adecuada de las medidas terapéuticas.

**Dr. Régulo Agusti.**

Ex Presidente de la Sociedad Peruana de Cardiología.  
Profesor Emérito de la Universidad PCH