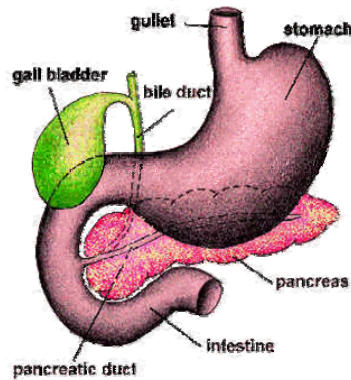


CAPÍTULO V. FACTORES DE RIESGO CARDÍACO EN LA ATEROSCLEROSIS.

RECOPIACIÓN DE DATOS DE REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS Y CONCLUSIONES.

J. I. A. Soler Díaz, L. Pascual Ramírez, I. Ferrer Bolufer.



Esquema de los Factores de Riesgo:

1. Factores de Riesgo Modificables:

- Hábitos:
 - Tabaquismo.
 - Obesidad.
 - Vida Sedentaria.
- Con Farmacoterapia o Cambio del Modo de Vida:
 - Trastornos de los Lípidos.
 - Hipertensión.
 - Resistencia a la Insulina.



2. Factores de Riesgo No Modificables:

- Edad.
- Sexo Masculino.
- Genéticos.



3. Otros.



INTRODUCCIÓN.

Extraído en parte de:

<http://portalesmedicos.com/portalcario/cardio/index.htm>

Instituto Europeo de Educación Sanitaria.

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV), son la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado y suponen una gran morbilidad y consumo de recursos.

En los países occidentales, la cardiopatía isquémica (CI) y las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer y segundo lugar de muertes que ocasionan.

La CI y las Enfermedades Cerebro Vasculares (ACV) ocasionan 100 000 muertes anuales en España (más del 40% del total).

Con relación a otros países occidentales, España presenta una mortalidad coronaria intermedia – baja, en cuanto a la mortalidad por accidente cerebro – vascular.

En los últimos 30 años, las tasas de mortalidad, ajustadas por edad, derivadas de ECV, han ido descendiendo en España (también debido a la reducción en la mortalidad por ACV), mientras que la mortalidad por CI ha ido aumentando hasta mediados de los años 1970 para, a partir de entonces, estabilizarse o descender ligeramente.

La prevalencia de angina de pecho (AP) en España es de un 4.5 a un 7.5%.

En los próximos años, la incorporación de la mujer, a gran escala, al tabaquismo, el distanciamiento del patrón alimenticio mediterráneo, o un mayor sedentarismo, podrían potenciar un impacto aún mayor de las ECV en nuestra sociedad.

Además, debido al envejecimiento de la población, mejoras terapéuticas, novedades en la práctica clínica, mayor demanda en la población por una mejor calidad de vida, etc., las necesidades de atención sanitaria a estos pacientes continuarán aumentando, aunque la mortalidad se estabilice o incluso descienda, por lo que es necesario seguir aunando más recursos y esfuerzos para la atención de estas enfermedades, tan prevalentes en nuestro medio.

Los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) pueden dividirse en dos grandes grupos:

- los llamados marcadores de riesgo, que no son modificables: edad, sexo, antecedentes familiares de ECV, etc.,
- y los que son potencialmente modificables: hipercolesterolemia, colesterol LDL, tabaquismo, alcoholismo, diabetes, hipertensión arterial, etc.

En la valoración de los FRCV, es importante la distinción entre la **Prevención Primaria** (información sanitaria en los Centros de Salud Pública, a la población sana, en general, en los cuales la

enfermedad aún no se ha manifestado), y la **Prevención Secundaria** (pacientes con la enfermedad establecida).

El hecho de haber tenido ya manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria, multiplica por 5 ó 6 veces el riesgo de volver a padecer otro evento cardíaco.

Las actuaciones en prevención secundaria, tienen mucho más impacto positivo sobre la población tratada, al actuar sobre situaciones de mayor riesgo cardiovascular relativo.

¡Los sujetos con una asociación de varios Factores de Riesgo Cardiovascular, tienen un **RIESGO GLOBAL mucho más alto**, que otros individuos con una importante expresión de un solo factor de riesgo!

A la hora de establecer prioridades en la prevención de las ECV, deberemos tener en cuenta el perfil de riesgo de cada individuo; es decir, en que medida están presentes los FRCV, para tratar de plantear un tratamiento individualizado y personal.

FACTORES DE RIESGO DE LA ATEROSCLEROSIS. ESQUEMA.

<http://portalesmedicos.com/portalcario/cardio/index.htm>

Instituto Europeo de Educación Sanitaria.

Factores de Riesgo No Modificables:

- Edad, (Hombres > 45 años y mujeres > 55 años).
- Sexo masculino.
- Nivel socioeconómico bajo.
- Historia familiar de Enfermedad Coronaria Precoz.

Factores de Riesgo Posiblemente Modificables:

- Factores psicosociales.
- Lipoproteína (a).
- Homocisteína.
- Estrés Oxidativo.
- Consumo de alcohol.
- Consumo de drogas de abuso: marihuana, cocaína, heroína, mescalina, xilocibina, éxtasis, "ovalos", etc.

Factores de Riesgo cuyo control, disminuye la enfermedad.

- Tabaco.
- Colesterol LDL.
- Hipertensión.
- Dieta rica en grasas saturadas y colesterol.
- Fibrinógeno.

Factores de Riesgo cuyo control, podría disminuir la enfermedad.

- Diabetes mellitus.
- Colesterol HDL.

- Triglicéridos, Partículas pequeñas y densas de LDL (LDL oxidado).
- Obesidad.
- Menopausia.
- Sedentarismo.

TRASTORNOS DE LOS LÍPIDOS.

Las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas, y los trastornos del metabolismo de los lípidos, se encuentran entre los Factores de Riesgo de Aterosclerosis más firmemente establecidos y mejor conocidos.

Se recomienda hacer un cribado de las cifras de **colesterol** en todos los adultos.

El estudio analítico debe abarcar el perfil de los lípidos en ayunas:

- Colesterol Total.
- Triglicéridos.
- Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL):
 - Puede ser calculado:
 - $\text{Colesterol Total (mg/dL)} - [\text{Triglicéridos (mg/dL)} / 5] - \text{Colesterol HDL}$
 - Esta fórmula es útil mientras la cifra de triglicéridos no sobrepase los 500 mg/dL.
 - O se puede dosificar directamente.
 - Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL).
 - Proteína C reactiva ultrasensible.
 - Apolipoproteína A-I.
 - Apolipoproteína B 100.
 - Cociente Colesterol LDL / Apolipoproteína B 100

Un cociente Apo B / cLDL disminuido, implica un mayor número de partículas LDL oxidadas, más pequeñas ($< 250 \text{ \AA}$) y densas, más aterogénicas).

Deben recomendarse medidas dietéticas (Dieta Mediterránea), con consultas específicas a expertos en Nutrición, a todos los pacientes con hiperlipidemias, que cumplan la definición del "*National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel II*".

Un nivel "normal" de colesterol total no debe dar una sensación de tranquilidad a las personas con otros Factores de Riesgo de cardiopatía isquémica o con cifras de cHDL inferiores a 40 mg/dL.

Muchos pacientes con arteriosclerosis establecida pertenecen a esta categoría y deben ser aconsejados de manera especial para que adopten unos hábitos de vida, con modificación de su dieta y ejercicio, que faciliten los ascensos de cHDL

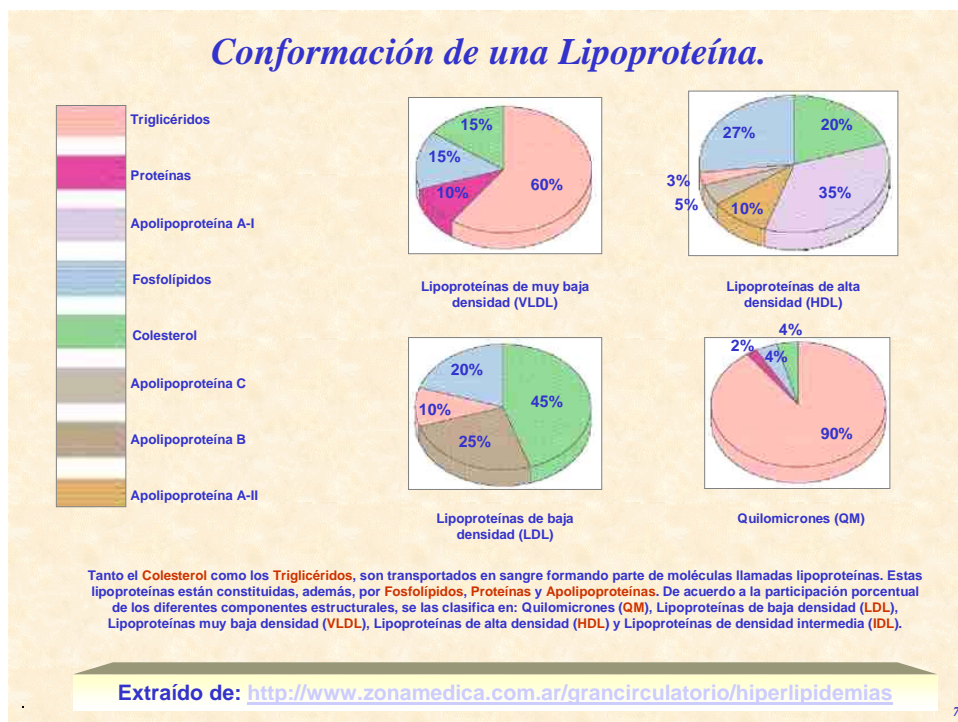
La disminución de cLDL, con medidas farmacológicas, reduce la aterosclerosis. En el estudio "*West of Scotland*" se comprobó que, el descenso de los lípidos producido por el inhibidor de la HMG-CoA

reductasa prevastatina, había reducido eficazmente el número de episodios cardíacos y la mortalidad total en una cohorte de pacientes con hipercolesterolemia sin antecedentes de Infarto de Miocardio.

HIPERCOLESTEROLEMIA. Su relación con la aterosclerosis es clásica. Se ha demostrado que la hipercolesterolemia supone un aumento de los depósitos de cLDL en las paredes vasculares y, en determinadas circunstancias, una aceleración del proceso aterosclerótico.

NIVEL BAJO DE cHDL. El transporte reverso del colesterol por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), proporciona una vía para eliminar los lípidos del ateroma. Además, las HDL podrían intervenir en la eliminación neta del colesterol de los macrófagos cargados de lípidos (cLDL). A estos macrófagos los llamamos células "espumosas". Esto explica el efecto protector de las HDL, contra el desarrollo de la lesión y por tanto que, niveles disminuidos de estas lipoproteínas constituyen un Factor de Riesgo para la aterosclerosis.

CONFORMACIÓN DE UNA LIPOPROTEÍNA.



Extraído de: <http://www.zonamedica.com.ar/grancirculatorio/hiperlipidemias>

CLASES DE LIPOPROTEÍNAS.

QUILOMICRONES (QM). Son las más voluminosas. Están formadas en su mayor parte por triglicéridos (TG) provenientes de la

dieta (Triglicéridos exógenos), los cuales son transportados, desde el intestino delgado, hacia la circulación general.

LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL). Son los transportadores más “importantes” del colesterol plasmático. Transportan el colesterol que será empleado por las células del organismo. Debido a su característica de acumularse a nivel de las paredes de los vasos sanguíneos, que presentan lesiones endoteliales, se las considera un factor potencial de aterogénesis. En el Laboratorio de Análisis Clínicos (Bioquímica) se puede dosificar directamente (este cLDL), o calcularlo mediante la fórmula de Friedewald: $[c\text{Total} - (\text{Triglicéridos}/5) - c\text{HDL}]$. Siempre que la cifra de triglicéridos no sobrepase los 500 mg/dL.

LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL). Presentan cierta similitud con los quilomicrones, aunque son menos voluminosas. El organismo las produce a nivel hepático y en menor cantidad a nivel intestinal. La actividad de la VLDL es fundamental en la remoción de los triglicéridos endógenos del hígado, evitando ésta, su acumulación orgánica. En el Laboratorio de Bioquímica, podemos dosificar el cVLDL de forma directa, o bien calcularlo mediante la fórmula: $\text{Triglicéridos}/5$, siempre que los triglicéridos no excedan de 500 mg/dL.

LIPOPROTEÍNAS DE ELEVADA DENSIDAD (HDL). Son consideradas como un factor de protección contra la aterogénesis ya que extraen el colesterol plasmático excedente. De esta forma, niveles elevados de cHDL son beneficiosos para el organismo, y se correlacionan inversamente con el riesgo de sufrir enfermedad vascular coronaria relacionada a procesos ateroscleróticos.

LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDAD INTERMEDIA (IDL). Son también conocidos como residuos de VLDL. Se originan durante la conversión de VLDL a LDL, mediada por la enzima lipasa lipoproteíca, la cual produce la remoción de los triglicéridos.

CONFORMACIÓN DE UNA LIPOPROTEÍNA.



Extraído de: <http://www.zonamedica.com.ar/grancirculatorio/hiperlipidemias>

APOLIPOPROTEÍNAS.

Son componentes de las lipoproteínas, cumplen diferentes funciones y está agrupadas en A, C, E, B-48 y B-100

- **Grupo A.** Se sintetizan en el hígado e intestino y se hallan presentes en los QM y HDL. La APO A-I activa la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT), enzima encargada de la conversión del colesterol libre en colesterol esterificado. La APO A-II tiene un rol estructural desconocido en la HDL.
- **Grupo C.** Se sintetizan en el hígado y se encuentran en todas las lipoproteínas a excepción de la LDL. De la APO C-I se desconoce su función, mientras que la Apo C-II activa la lipasa lipoproteica, enzima responsable de la hidrólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos (QM y Triglicéridos). Por su parte, la Apo C-III puede inhibir la extracción hepática de QM y VLDL remanentes.
- **Grupo E.** Se sintetizan en el hígado y tejidos periféricos y se localizan en todas las lipoproteínas excepto en la LDL. Actúan como ligando para el receptor de QM hepáticos remanentes y el receptor LDL.

- **Grupo B-48.** se sintetiza en el intestino y tiene un papel estructural en los QM, siendo necesaria para el ensamble y secreción de los mismos.
- **Grupo B-100.** se sintetiza en el hígado y se encuentra en las VLDL, IDL y LDL, desempeñando un papel estructural. Asimismo, tiene función de ligando para el receptor LDL y es necesaria para el ensamble y secreción de la VLDL.

LIPOPROTEÍNA Lp (a).

Según: *F. Blanco Vaca, J. Ordóñez Llanos, A. Pérez Pérez, J. L. Sánchez Quesada, A. Wägner Fahlin.* Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Nuevas indicaciones en el diagnóstico, evaluación y prevención del riesgo cardiovascular. Roche Diagnóstica. S. L. Año 2000.

La Lp (a) es semejante a la LDL, pero cuenta con Apolipoproteína suplementaria en su estructura.

Esta Apolipoproteína (a) [apo (a)], confiere unas propiedades estructurales a la molécula que se relacionan con las concentraciones plasmáticas de lipoproteína Lp (a) y su poder aterogénico y trombótico.

La apo (a) posee un alto grado de homología con el plasminógeno. Ambas moléculas, poseen una estructura polipeptídica, estabilizada tridimensionalmente por puentes disulfuro, que se denomina "kringle", por su semejanza con una galleta de este nombre.

La apo (a) está compuesta por un dominio kringle y un dominio proteasa en el extremo carboxilo-terminal (este dominio también posee un 85% de homología con el dominio semejante del plasminógeno).

El dominio kringle, se compone de 11 tipos diferentes. Uno de ellos, denominado kringle 5, es homólogo en un 85% con el kringle 5 del plasminógeno.

Los otros 10 kringle (tipos 1 a 10), denominados kringle 4, son similares entre sí y similares al kringle 4 del plasminógeno (78 – 88% de homología).

Los kringle 4, tipo 1 y 3 a 10, de la apo (a), están presentes en una sola copia por cada molécula; sin embargo, el kringle 4 tipo 2 aparece con 3 a 40 copias por molécula de apo (a).

Este diferente número de repeticiones del kringle 4 tipo 2, genéticamente determinado, origina diferentes isoformas de la apo (a), modifica la masa molecular de la Apolipoproteína, que oscila entre 190 y 660 kD, así como la razón apo (a) / apo B-100 de las partículas Lp (a) y, finalmente, también modifica la masa molecular de la Lp (a).

Estas variedades estructurales de la apo (a) influyen significativamente en las concentraciones de Lp (a) en plasma y en métodos empleados para su medida.

Las concentraciones de Lp (a) son muy variables en la población; una parte importante de esta variabilidad (hasta un 40% según autores) se debe al polimorfismo de la molécula.

No existen datos acerca de la variabilidad interindividual, pero la intraindividual es de alrededor del 20% en valores inferiores a 200 mg/dL y del 7.5% en valores claramente superiores a esta cifra.

Los sujetos que presentan partículas de Lp (a) de menor masa molecular, por tener menor número de copias del kringle 4 tipo 2 en la partícula, son los que presentan mayores concentraciones de Lp (a) en plasma.

Estos sujetos tienen mayor posibilidad de padecer Enfermedad Cardiovascular que aquellos que tienen más repeticiones de kringle 4 tipo 2, mayor masa molecular y menor concentración plasmática de Lp (a).

Mediante análisis genético se ha corroborado que cuando repeticiones del kringle 4 tipo 2 son < 20, en al menos uno de los dos alelos, el Riesgo de Enfermedad Cardiovascular es 15 veces superior (razón de riesgo = 4.6) que cuando el número de repeticiones es > 25 en ambos alelos (razón de riesgo = 0.3).

Estos datos refrendan que la Lp (a) es un Factor de Riesgo Cardiovascular, pero este riesgo es variable dependiendo de su estructura.

La apo (a) tiene entre 6 y 11 isoformas diferentes identificadas.

Según: <http://crf.medynet.com/> (Cardiovascular Risk Factors).

En los últimos años la lipoproteína (a) ha sido un foco de considerable interés, ya que proporciona un posible vínculo entre la coagulación, los lípidos y el desarrollo de aterosclerosis.

La contribución de la lipoproteína (a) al desarrollo de la aterosclerosis puede estar relacionada con sus acciones trombogénicas y aterogénicas observadas *in vitro*.

En varios estudios se ha demostrado una correlación directa entre los niveles plasmáticos de Lp (a) y coronariopatía, ictus y vasculopatía periférica.

En varios estudios, se han publicado niveles elevados de Lp (a) en pacientes con coronariopatía angiográficamente demostrada o con infarto de miocardio.

En el estudio cardíaco Framingham, el nivel excesivo de Lp (a) predecía el infarto de miocardio, la enfermedad vascular periférica y el ictus en las mujeres con niveles límite de colesterol LDL.

En un estudio, el riesgo de coronariopatía en los individuos con niveles de Lp (a) por encima de 30 mg/dL era 2.7 veces mayor que el

correspondiente en individuos con Lp (a) por debajo de 5 mg/dL, con independencia de sus niveles de colesterol LDL.

Niveles elevados de Lp (a) en presencia de valores elevados de cLDL, aumentaba aún más el riesgo de CP, con una odds ratio de 4.50 a 6.33

HIPERTENSIÓN.

Según *Peter Libby*. Principios de Medicina Interna. Harrison (15ª edición. Año 2001).

Los datos epidemiológicos, respaldan la existencia de una relación entre la hipertensión y riesgo de aterosclerosis.

Las pruebas en estudios clínicos, realizados a partir de los años 70, confirman que el tratamiento farmacológico de la hipertensión puede reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y de insuficiencia cardíaca.

Por el momento, estos estudios clínicos no demuestran que el tratamiento antihipertensivo reduzca el riesgo coronario. Sin embargo, los datos acumulados indican que, el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo coronario.

Algunas de las dificultades para demostrar este beneficio podrían derivar de los efectos potencialmente adversos de determinadas clases de antihipertensivos sobre el perfil de lípidos, como sucede, sobre todo, con los diuréticos tiazídicos y los betabloqueantes.

De hecho, los estudios efectuados en pacientes con infarto de miocardio previo o afectación de la función ventricular izquierda, establecen que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), puede reducir el riesgo de episodios coronarios.

Por tanto, en los pacientes con otros factores de riesgo de arteriopatía coronaria o con aterosclerosis establecida, merece la pena considerar la conveniencia de utilizar los antihipertensivos "neutros con respecto a los lípidos", tales como los inhibidores de la ECA o los bloqueantes α 1-adrenérgicos.

DIABETES MELLITUS y RESISTENCIA A LA INSULINA.

Según *Peter Libby*. Principios de Medicina Interna. Harrison (15ª edición. Año 2001).

La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus fallece a causa de la aterosclerosis, o sus complicaciones.

La tendencia, mantenida a lo largo del siglo XX al envejecimiento de la población y al aumento de la corpulencia, hará que, en los próximos años, la diabetes mellitus de tipo 2 (no dependiente de la insulina) llegue a ser un problema sanitario cada vez más importante.

Recientemente, se han revisado critérios para el diagnóstico de la diabetes que, en la actualidad, se establece con una glucemia en ayunas de 125 mg/dL. En límites intermedios, las glucemias situadas entre 110 y 125 mg/dL indican una alteración de la glucosa en ayunas.

Por tanto, una glucemia en ayunas superior a 110 mg/dL refleja una alteración de la tolerancia a la glucosa.

Estas definiciones, basadas solo en la **glucemia en ayunas**, EVITAN LA NECESIDAD DE REALIZAR PRUEBAS DE SOBRECARGA DE GLUCOSA (CURVA DE GLUCEMIA).

Una característica importante de la elevación del Riesgo cardiovascular, en los pacientes con diabetes de tipo 2, guarda relación, probablemente, con el perfil anormal de las lipoproteínas asociadas a la resistencia a la insulina y conocido como *dislipidemia diabética*.

Aunque los pacientes diabéticos tienen a menudo niveles de colesterol LDL próximos a los valores medios, las partículas de cLDL tienden a ser menores (< 250 Å) y más densas (LDL oxidado), lo que significa que son más aterógenas.

Otras características de la dislipidemia diabética son: la disminución de cHDL y la elevación de los triglicéridos.

La falta de pruebas concluyentes, de que un estricto control de la glucemia reduzca el Riesgo Coronario de los pacientes diabéticos, obliga a prestar aún más atención a otros aspectos del Riesgo de esta población.

En este sentido, diversos estudios clínicos recientes han demostrado el beneficio inequívoco del tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa pravastatina en los pacientes diabéticos, incluso en los que tienen niveles de cLDL "intermedios".

El padecimiento de la Diabetes, coloca a los enfermos en la misma categoría de Riesgo a la que pertenecen los que tienen una Enfermedad Aterosclerótica establecida.

Por tanto, las normas recientes promulgadas por la *American Diabetes Association*, recomiendan un tratamiento intensivo para reducir las cifras de lípidos en los diabéticos; recomendación respaldada por los resultados de los últimos estudios clínicos efectuados.

Estas normas, **establecen como meta un nivel de colesterol LDL de 100 mg/dL, para los pacientes diabéticos**.

SEXO MASCULINO y POS-MENOPAUSIA EN MUJERES.

Según *Peter Libby*. Principios de Medicina Interna. Harrison (15ª edición. Año 2001).

Los estudios de observación efectuados durante decenios, confirman el exceso de Riesgo Coronario en los hombres, en comparación con las mujeres premenopáusicas.

Sin embargo, tras la menopausia, el Riesgo Coronario femenino se acelera.

Al menos, una parte de la aparente protección contra la cardiopatía isquémica, que goza la mujer premenopáusica, se debe a que sus niveles de cHDL son relativamente más elevados que en los hombres.

Tras la menopausia, estos valores de cHDL disminuyen, al tiempo que aumenta el Riesgo Coronario.

La administración de estrógenos reduce el cLDL y eleva el cHDL, modificaciones que deben reducir el Riesgo Coronario. Muchos estudios de observación indican que el tratamiento sustitutivo con estrógenos (TSE) reduce el Riesgo Coronario.

En el hombre, el tratamiento con estrógenos a dosis altas produce un exceso de mortalidad, probablemente por el aumento de enfermedades trombo-embólicas.

El *Herat and Estrogen / Progestin Replacement Study* (HERS), publicado recientemente, sacó a la luz, la necesidad de obtener pruebas, en estudios clínicos, que confirmen los datos experimentales y de observación, relativos a los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el aparato vascular y el perfil de los lípidos.

En este estudio, se hizo una distribución aleatoria de las mujeres postmenopáusicas que sobrevivieron a un infarto agudo de miocardio, para que recibieran un tratamiento con una combinación de estrógenos y gestágenos o un placebo.

Los resultados demostraron que el grupo de tratamiento activo no experimentó reducción alguna de los episodios coronarios de repetición.

De hecho, al principio del periodo de 5 años del estudio, se constató una tendencia hacia un incremento real de las tromboembolias.

El estudio HERS, no pudo excluir, de forma concluyente, un posible beneficio de otras combinaciones de estrógenos y gestágenos, o el beneficio de los estrógenos solos en las pacientes histerectomizadas.

Un seguimiento más prolongado, podría haber revelado beneficio en el grupo tratado, ya que, el exceso de episodios identificados en el mismo, se produjo durante los primeros años del estudio.

Además, los fármacos reguladores del receptor específico de los estrógenos, podría disociar el incremento de riesgo de cáncer de mama o endometrio, del beneficio cardiovascular.

Es muy probable, que esta posibilidad deba ser demostrada, mediante estudios clínicos aleatorizados, en los que se valoren los episodios coronarios y que permitan validar su aplicación generalizada.

La actual incertidumbre en torno al TSE como medio para reducir el Riesgo Cardiovascular, subraya la necesidad de doblar la atención prestada a los Factores de Riesgo conocidos modificables en la mujer.

En estudios clínicos recientes, con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los que participaron mujeres, éstas se beneficiaron en una magnitud al menos similar a la de los varones.

Los datos del propio estudio HERS demuestran, que la frecuencia de instauración de un tratamiento reductor de los lípidos en las mujeres supervivientes a un infarto de miocardio fue muy inferior a la recomendada.

Las opciones relacionadas con el TSE de la mujer siguen siendo complejas.

ALTERACIONES DE LA REGULACIÓN DE LA COAGULACIÓN o FIBRINOLISIS.

Según *Peter Libby*. Principios de Medicina Interna. Harrison (15ª edición. Año 2001).

En último término, la trombosis es la responsable de la complicación más grave de la aterosclerosis. La tendencia a formar trombos, o a la lisis del coágulo una vez formado, puede influir, claramente, en las manifestaciones de la aterosclerosis.

Cuando un trombo provocado por un ateroma se rompe, la cicatrización posterior puede facilitar el crecimiento de la placa Ateromatosa.

Determinadas características individuales, podrían influir en la trombosis o en la fibrinólisis, lo que les ha hecho merecedoras de atención, como posibles factores de riesgo coronario.

Por ejemplo, los niveles "medios" de FIBRINÓGENO SON PROPORCIONALES AL RIESGO CORONARIO y proporcionan información sobre este último, con independencia del perfil de los lípidos. Las concentraciones elevadas de fibrinógeno podrían incrementar la tendencia a la trombosis.

Por el contrario, es posible que el fibrinógeno, un reactante de fase aguda, actúe más como marcador de la inflamación (junto con la Proteína C reactiva), que participando directamente en la patogenia de los episodios coronarios.

La estabilidad de un trombo arterial, depende del equilibrio entre los factores fibrinolíticos, como la plasmina y los inhibidores del sistema fibrinolítico, como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

Parece existir correlación entre determinados genotipos del gen PAI-1 y un mayor Riesgo Coronario, en conjunto, no se ha demostrado que los niveles del activador hístico del plasminógeno y del PAI-1 en el plasma aporten una información útil superior a la facilitada por el perfil de los lípidos en lo que se refiere a la cuantificación del Riesgo Cardiovascular.

También, sigue discutiéndose sobre el papel desempeñado por la Lp (a) como regulador del fibrinógeno.

Existe una gran homología entre apo Lp (a) y el plasminógeno, aunque la primera no posee la actividad enzimática de la molécula fibrinolítica. Por tanto, la Lp (a) podría contrarrestar la fibrinólisis, actuando como un tipo de competidor del plasminógeno "negativo dominante".

HOMOCISTEÍNA.

En parte, según *Peter Libby*. Principios de Medicina Interna. Harrison (15ª edición. Año 2001).

Numerosos estudios publicados, indican la existencia de una relación entre la hiperhomocisteinemia y los episodios coronarios, de manera que varias mutaciones de las enzimas que intervienen en la acumulación de homocisteína guardan relación con el riesgo de trombosis y, en algunos estudios, también con el Riesgo Coronario.

Aunque parece que la trombosis y la aterosclerosis están íntimamente relacionadas, no hay pruebas directas de que la hiperhomocisteinemia ejerza efectos aterógenos en el hombre.

Sin embargo, su intervención en las complicaciones ateroscleróticas sí tiene importantes implicaciones prácticas.

La concentración plasmática de homocisteína varía con la dieta, y los aportes suplementarios de ácido fólico que llevan los alimentos y la cerveza, puede reducir sus niveles en muchas personas.

En una población considerable de la población de ancianos de Estados Unidos, la ingestión de folatos es apenas suficiente. Por tanto, el refuerzo de la dieta estadounidense con ácido fólico, destinado a reducir la frecuencia de los defectos del tubo neural, está descendiendo los niveles de homocisteína en una parte importante de la población.

En las personas con una aterosclerosis desproporcionada a los Factores de Riesgo tradicionales o establecidos y con niveles elevados de homocisteína, debe considerarse la recomendación de una dieta rica en folato o el consumo de suplementos multivitamínicos que lo contengan. Por ejemplo, un consumo moderado de cerveza, preferiblemente sin alcohol aporta folatos.

Cuando se recomienda este tipo de suplementos, no hay que olvidar, la posibilidad de que la administración de folato puede enmascarar una anemia perniciosa o un déficit de vitamina B12.

Por el momento, no se ha demostrado en ningún estudio clínico, que la administración de folato a pacientes con hiperhomocisteinemia reduzca la incidencia de episodios coronarios.

Apartado: **!!! CARENCIA DE COBALAMINA SIN ANEMIA !!!**

La frecuencia de la carencia de cobalamina sin alteraciones hematológicas es sorprendentemente elevada, especialmente en los ancianos.

El riesgo de una PRESENTACIÓN NO HEMATOLÓGICA de la CARENCIA DE COBALAMINA aumenta por los suplementos de folato de los alimentos, porque el folato puede enmascarar los efectos hematológicos de la carencia de cobalamina.

Entre el 10 y el 30% de las personas de más de 70 años de edad pueden tener datos metabólicos de la carencia de cobalamina, sea en forma de **CONCENTRACIONES ELEVADAS DE HOMOCISTEÍNA**, **CONCENTRACIONES BAJAS DE COBALAMINA – TCII**, o ambos.

Sólo el 10% de estos pacientes presenta un déficit de producción de FI, y el resto, a menudo, tiene GASTRITIS ATRÓFICA y no puede liberar cobalamina del alimento (por déficit de ácidos gástricos). **ESTO OCURRE TAMBIÉN EN PERSONAS MÁS JÓVENES CON LA TOMA PROLONGADA DE OMEPRAZOL.**

Estos pacientes pueden empezar a tener alteraciones neuropsiquiátricas, como neuropatías periféricas, trastornos de la marcha, pérdida de memoria y síntomas psiquiátricos acompañados a veces de potenciales provocados anormales.

Las CONCENTRACIONES SÉRICAS DE COBALAMINA PUEDEN SER NORMALES O BAJAS, pero las concentraciones de ÁCIDO METILMALÓNICO en el suero ESTÁN SIEMPRE ELEVADAS, debido a la carencia de cobalamina en los tejidos.

Tras administrar cobalamina (vitamina B12 cristalizada: Becozyme C Forte®), las manifestaciones neuropsiquiátricas tienen tendencia a mejorar y las concentraciones séricas de ácido metilmalónico en general se normalizan.

Los trastornos neurológicos no siempre revierten con los suplementos de cobalamina.

Diagnóstico de Laboratorio:

La determinación del ácido metilmalónico y de la homocisteína en el suero es valiosa en el diagnóstico de las anemias megaloblásticas.

Ambos están elevados en la carencia de cobalamina, mientras que en la carencia de folato está elevada la homocisteína sérica pero no el ácido metilmalónico.

Con estas pruebas se miden los depósitos tisulares de vitaminas y se puede demostrar si hay una carencia incluso cuando las

concentraciones de folato y cobalamina son normales, datos que son más tradicionales pero menos fidedignos.

Los pacientes (especialmente los ancianos o los pacientes que toman OMEPRAZOL continuamente) con concentraciones séricas normales de cobalamina, pero con carencias elevadas de ácido metilmalónico, pueden desarrollar manifestaciones neuropsiquiátricas.

Tratando a los pacientes que tienen carencias "sutiles" de cobalamina se suele poder evitar que el deterioro avance, y conseguir que mejoren.

TABLA DIAGNÓSTICA.

Pruebas de Laboratorio.	Macrocítico o normocítico en la carencia sutil de cobalamina	Macrocítico o Normocítico en la carencia sutil de folato	Anemia megaloblástica por déficit de cobalamina	Anemia megaloblástica por déficit de á. Fólico
Hemoglobina	Normal (no anemia)	Normal (no anemia)	Disminuida (< 11.5 g/dL)	Disminuida (< 11.5 g/dL)
VCM	VCM normal o VCM macrocítico (entre 100 y 110 fL)	Normal o Macrocítico	> 110 fL Megaloblástico	> 110 fL Megaloblástico
Cobalamina	Normal o ligeramente disminuida	Normal	Disminuida	Normal
Ácido fólico	Normal	Ligeramente disminuido o normal	Normal	Disminuida
Ácido metilmalónico	Elevado	Normal o disminuido.	Elevado	Normal o disminuido
Homocisteína	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado

Puede existir una anemia megaloblástica por una carencia mixta de cobalamina y ácido fólico.

INFECCIÓN / INFLAMACIÓN.

Según *Peter Libby*. Principios de Medicina Interna. Harrison (15ª edición. Año 2001).

En los últimos años, se ha producido un nuevo auge del interés por la posibilidad de que las infecciones puedan causar la aterosclerosis o contribuir a ella.

Una gran cantidad de publicaciones recientes. aportan pruebas a favor de la intervención de la *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus y otros agentes infecciosos en la aterosclerosis y en la reestenosis tras una intervención coronaria.

En las placas ateroscleróticas humanas pueden existir algunos microorganismos.

Sin embargo, las pruebas seroepidemiológicas de asociación entre la infección por distintos agentes y el desarrollo de aterosclerosis no son concluyentes.

Se están llevando a cabo varios estudios, sobre el tratamiento antibiótico de los supervivientes de infartos de miocardio, que tal vez respalden la participación causal o contribuyente de las infecciones microbianas a la repetición de episodios coronarios.

Aunque es posible que la infección directa no produzca aterosclerosis, los agentes infecciosos y las defensas del huésped contra ellos podría potenciar su desarrollo, actuando como estímulos inflamatorios.

Al igual que la inflamación puede intervenir en la biología arterial alterada, como respuesta a la hiperlipoproteinemia, los agentes infecciosos podrían inducir una respuesta inflamatoria que facilitaría la aterosclerosis y sus complicaciones.

Por tanto, los patógenos microbianos actuarían junto con los Factores de Riesgo tradicionales acelerando la aterogénesis, produciendo complicaciones o agravando los ateromas ya existentes.

En relación con este aspecto, parece ser cada vez más evidente que existe una correlación entre los Marcadores de la Inflamación en el Laboratorio de Análisis Clínicos y el Riesgo Coronario.

Por ejemplo, la **ELEVACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) PERMITE PREDECIR PROSPECTIVAMENTE EL RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO y GUARDA RELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN FINAL DE LOS PACIENTES CON SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.**

Igual que sucede con el FIBRINÓGENO, es posible que la elevación de los niveles séricos del reactante de fase aguda PCR, sea más un mero reflejo de la INFLAMACIÓN en desarrollo, que un factor con participación etiológica directa de la enfermedad coronaria.

No se ha dilucidado, si las elevaciones de los reactantes de fase aguda, tales como el fibrinógeno o la PCR, sirven de marcadores para la carga total de patología aterosclerótica y, por tanto, de los episodios coronarios.

Otra posibilidad, es que la elevación de los reactantes de fase aguda sea un reflejo de una inflamación extravascular, que potencie la aterosclerosis o sus complicaciones.

Con toda probabilidad, ambos factores contribuyen a la elevación de los marcadores de la inflamación en los pacientes con riesgo de episodios coronarios.

Estas observaciones, plantean que los tratamientos antiinflamatorios resulten útiles para combatir los episodios ateroscleróticos.

De hecho, la menor frecuencia de episodios coronarios observada con el tratamiento reductor de lípidos (HMG-CoA reductasa) podría deberse, en parte, a una disminución de los componentes inflamatorios de la patogenia de la aterosclerosis.

MODIFICACIONES DE LOS HÁBITOS DE VIDA.

En parte, según *Peter Libby*. Principios de Medicina Interna. Harrison (15ª edición. Año 2001).

La prevención de la aterosclerosis, plantea un desafío a largo plazo a todos los profesionales y a los responsables de la Salud Pública.

Tanto los médicos, como las organizaciones dedicadas a la asistencia sanitaria, deben esforzarse para ayudar a los pacientes a mejorar su perfil de Factores de Riesgo mucho antes de que la enfermedad aterosclerótica se manifieste (Prevención Primaria, dirigida a toda la población "sana": estrategia en Salud Pública).

Cuando la enfermedad vascular aterosclerótica ya está instaurada, el objetivo será la prevención de recidivas y evitar la progresión o, en ocasiones, conseguir la regresión de la misma (Prevención Secundaria, dirigida hacia las personas de alto riesgo: estrategia en Medicina Clínica).

El plan asistencial, para todos los pacientes que acuden al médico internista, debe incluir medidas destinadas a valorar y reducir al mínimo el riesgo cardiovascular.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre riesgos sanitarios tales como el hábito de fumar (tabaquismo), y proporcionales ayuda para abandonarlo.

De igual forma, deben aconsejar a todos los pacientes sobre los hábitos dietéticos (colesterol, grasas saturadas, exceso de glucosa, etc.) y de ejercicio para mantener el peso corporal ideal.

También, sería lógico que el médico cumpliera las mismas normas generales que imparte a sus pacientes.

El reciente *National Institutes of Consensus Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health*, ha establecido como objetivo destinar, al menos, 30 minutos diarios a una actividad física de intensidad moderada (combatir el sedentarismo).

La obesidad, en especial la de patrón masculino con acumulación de grasa visceral o centripeta, puede favorecer la dislipidemia aterógena, caracterizada por la elevación de los triglicéridos, el descenso del cHDL y la intolerancia a la glucosa.

Los médicos, deben incitar a sus pacientes a que asuman la responsabilidad de cambiar las conductas relacionadas con los Factores de Riesgo modificables del desarrollo de aterosclerosis prematura.

El asesoramiento concienzudo y la información a los pacientes, podrían evitar la necesidad de establecer medidas farmacológicas encaminadas a reducir el Riesgo Coronario.

TABAQUISMO.

En parte, según el *Instituto Europeo de Educación Sanitaria*.



España cuenta con una de las prevalencias de tabaquismo más altas de Europa.

El 36% de los españoles, mayores de 16 años, fuma.

En los últimos años ha disminuido el porcentaje de fumadores, aunque ha aumentado entre las mujeres.

El tabaquismo es el responsable del 50% de todas las muertes evitables y del 29% de las producidas por enfermedad coronaria.

El tabaquismo en España, causa más de 45 000 fallecimientos anuales.

El consumo de cigarrillos bajos en nicotina no es eficaz para reducir el Riesgo Cardiovascular.

La nicotina, además de ser la responsable de la adicción al tabaco, actúa a nivel presináptico, provocando la liberación de acilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopresina, hormona del crecimiento, hormona adrenocorticotropa, beta-endorfinas, prolactina y cortisol.

La nicotina, también, excita los receptores nicotínicos de la médula espinal, los ganglios autónomos y la médula adrenal, provocando liberación de adrenalina.

También estimula la liberación de catecolaminas y facilita la liberación de neurotransmisores en los nervios simpáticos de los vasos sanguíneos.

La liberación de estas catecolaminas, contribuye al aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial asociadas al consumo de tabaco, y los efectos directos e indirectos sobre las plaquetas y los componentes celulares de las paredes de los vasos sanguíneos pueden contribuir a la aterogénesis.

Se ha informado también, que la nicotina es directamente citotóxica para las células endoteliales vasculares y puede potenciar también, la TUMORIGENICIDAD, inhibiendo la apoptosis celular (muerte celular programada).

Humo del cigarro y lipoproteínas.

El consumo de tabaco, va asociado a importantes cambios en los niveles de lipoproteínas y lípidos en el plasma y también a alteraciones estructurales de las lipoproteínas, que podrían contribuir a la asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones.

En el análisis de algunos estudios publicados, acerca del efecto del tabaco sobre las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas, señala que **los fumadores presentan concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos,**

cVLDL y cLDL, significativamente más elevadas y concentraciones séricas de cHDL y Apolipoproteínas A-I y A-II más bajas, que los no fumadores, siendo mayores estos cambios en los fumadores importantes, que en los fumadores ligeros.

El efecto de los oxidantes del humo del cigarrillo sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en plasma, puede ser importante en la relación entre el tabaco y la patogenia de la aterosclerosis.

El humo del cigarrillo afecta, también, al sistema del complemento y acentúa el riesgo de trombosis.

Proliferación del músculo liso.

Se deben tener en cuenta las hipótesis, de que las placas ateroscleróticas aparecen como proliferaciones monoclonales de células de músculo liso después de una mutación, en relación con el tabaco y aterosclerosis, debido tanto a la cantidad, como al número, de diferentes mutágenos y carcinógenos presentes en el humo del tabaco, y al hecho de que, algunos componentes pueden estimular también la liberación de citocinas, proporcionando de ese modo iniciadores y estimulantes de neoplasias al mismo tiempo.

El consumo de tabaco, podría inducir también cambios que llevasen a la sobreexposición asociada a alteraciones mutacionales del gen p53, o tener efectos sobre las oncoproteínas víricas, provocando un aumento del crecimiento de placas ateroscleróticas.

La continuación del hábito de fumar tabaco, tras el infarto de miocardio, duplica el riesgo de muerte súbita y reinfartos, produce el cierre precoz de los puentes aorto-coronarios y aumentan el porcentaje de reestenosis post-angioplastia.

Existen varios obstáculos para el cese del tabaquismo: su efecto adictivo, la dependencia psicológica y social, la relación entre el hábito de fumar y los trastornos del ánimo (siendo más frecuentes los síndromes depresivos) y el aumento en el peso corporal (secundario al cese del hábito de fumar).

Añadido: Es necesario, que los profesionales sanitarios insten a los pacientes sobre la necesidad de dejar de fumar, y que el Gobierno Español, "sea del color que sea", deje de "hacer el idiota", dedicándose a avisar, en las cajetillas de tabaco, que "el tabaco perjudica seriamente la salud" o que "fumar provoca cáncer", y que a la vez "esté forrándose económicamente" con la subida continúa de los precios e impuestos sobre las cajetillas de tabaco, que fabrica él mismo (Tabacalera Española).

Es curioso y paradójico, que los Centros de Salud Públicos, Hospitales Públicos y el TABACO, sean construidos, producidos y gestionados, por la misma empresa: el Gobierno Español.

SEDENTARISMO.

La inactividad física, es un factor de Riesgo Cardiovascular, particularmente, para la CI.

El mantenimiento de la forma física es un factor protector independiente para la CI.

Diversos estudios, en Prevención Primaria, han demostrado un descenso significativo de la mortalidad y de CI en los individuos con mayor actividad física.

En Prevención Secundaria, los programas de rehabilitación cardíaca (PRC) favorecen la vuelta a la vida normal y al trabajo, mejoran la calidad de vida y disminuyen la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con una gran eficacia.

En Prevención Primaria, se recomienda hacer ejercicio, adecuado a la edad y a la situación física del individuo, de una manera regular.

En Prevención Secundaria, tras un Daño Miocárdico Menor (angina) o Mayor (IAM), los programas de entrenamiento y rehabilitación física, que se complementan con otras medidas de prevención, pueden reducir la mortalidad total y cardiovascular en un 20 a 25%.

Tras un IAM, el ejercicio más recomendable es andar todos los días, tal vez con personas amigas o conocidos ("posteriores amigos"), que estén en la misma situación.

FACTORES PSICOLÓGICOS y SOCIALES. ANTECEDENTES FAMILIARES.

Destacan los acontecimientos estresantes agudos, la exposición crónica al estrés, sobre todo laboral, y situaciones económicas desfavorables (letras bancarias, hipotecas, paro laboral, precariedad en el trabajo, etc.).

Actúan de forma desfavorable, factores como: hostilidad, competitividad insana, acoso en el trabajo:

- **"mobbing" en el trabajo:**
 - (http://www.gratisweb.com/ccoordvasaludlaboral/mobing._pais.htm)
 - (<http://web.drac.com/cac/200203/20020319.html>)
 - (<http://www.lexconsultor.com/boletin/articulos/0035.htm>),

hiperactividad irracional y aislamiento social.

Los factores psicológicos actúan a través de modificaciones del estilo de vida: dieta, tabaco, alcohol, sedentarismo, hipertensión, etc.

La intervención médica y psicológica tendría que modular estos patrones de conducta y adecuar los niveles de ansiedad o depresión, mediante técnicas de relajación, modificaciones conductuales e intervención psiquiátrica en los pacientes que lo precisen.

La cardiopatía isquémica (CI) tiene más incidencia en las comunidades industrializadas, aunque en ellas se aplique mejor las medidas de Prevención Secundaria.

Antecedentes familiares.

Los individuos con antecedentes de enfermedad coronaria en sus padres o hermanos, sobre todo, cuando han tenido una presentación precoz (antes de los 55 años en los hombres, y de 65 años en las mujeres), tienen aumentado su Riesgo Personal de padecer enfermedad coronaria, tanto más cuanto más precoz fue el antecedente familiar y cuanto más número de miembros familiares fueron afectados.

Es importante la labor preventiva precoz de los descendientes de pacientes afectos de Enfermedad Coronaria.

Fin.