

CURSO PRECONGRESO

CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ¿CUALES SON LAS METAS Y POR QUE?

Director: MANUEL VAZQUEZ BLANCO

En este curso precongreso nos ocuparemos de los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de las Enfermedades Cardiovasculares. Estas enfermedades, constituyen la principal causa de muerte en los países industrializados. El estudio Framingham que comenzó hace ya más de 50 años, fue fundamental para demostrar en forma fehaciente este hecho y permitió además identificar una serie de factores asociados con el desarrollo de estas enfermedades. En términos generales sabemos que esto no depende de un solo factor que actúa en forma aislada, sino de la interrelación de varios de ellos. Las medidas de prevención y el cambio en el estilo de vida han permitido disminuir su incidencia y las tasas de mortalidad en forma significativa. De esta manera la supresión del tabaco, la modificación de las costumbres alimentarias, las campañas instrumentadas para el control de la hipertensión arterial y la promoción de una mayor actividad física han sido factores fundamentales en este sentido. En este curso desarrollaremos los conceptos sobre prevención y tratamiento de los factores de riesgo, contando para ello con la participación de dos invitados extranjeros y de distinguidos especialistas de nuestro medio.

Actividad física para la prevención de enfermedades cardiovasculares

Roberto M. Peidro

Los beneficios de la actividad física sobre la salud han sido demostrados en múltiples estudios. La práctica habitual de ejercicios es uno de los elementos más importantes en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

Si bien la relación positiva entre salud y deportes era conocida desde tiempos remotos, este concepto se basó sólo en datos anecdóticos hasta fines de la década de 1940. Jeremy Morris, en sus estudios sobre empleados públicos de Londres, fue uno de los primeros investigadores en demostrar una asociación significativa entre actividad física y desarrollo de enfermedad coronaria¹.

Los primeros trabajos fueron tomados con incredulidad por la comunidad médica, aunque sus estudios posteriores afianzaron el desarrollo del método epidemiológico para la demostración de los beneficios del ejercicio sobre la salud cardiovascular. Las conclusiones de Morris demostraron una reducción de alrededor del 30% en el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular con disminución significativa de la mortalidad global en aquellas personas que desarrollaban una actividad física laboral o en tiempo libre superior a los 6 Mets.

Paffenbarger analizó el seguimiento realizado a ex alumnos de la Universidad de Harvard. Los clásicos trabajos de este autor demostraron un incremento de los factores de riesgo coronario así como una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares entre los individuos sedentarios con relación a los activos. Más aún, pudo demostrar que dicho riesgo tenía una relación inversa con el gasto calórico semanal, es decir, con el volumen de ejercicio desarrollado. En 1977 observó a casi 15 000 hombres con relación al desarrollo de enfermedad coronaria en el término de 12 años. Pudo comprobar que aquellos con un gasto calórico semanal superior a 2500 Kcal. tenían un 46% de reducción de riesgo de mortalidad que los menos activos (menos de 1000 Kcal./semana). También ha surgido de sus estudios que los cambios de hábito hacia estilos de vida saludables se asociaron con menores tasas de muerte global y por enfermedad cardiovascular^{2, 3}.

Una de las conclusiones importantes de los estudios de Paffenbarger está relacionada con el beneficio del ejercicio actual y no el histórico. Los alumnos que habían sido muy deportistas en su época universitaria no mantenían la reducción de riesgo si se transformaban en sedentarios.

En los últimos tiempos han surgido discusiones relacionadas con el concepto de aptitud física más que actividad física como medida de prevención de enfermedades. Si bien se ha demostrado que los sujetos con mejor condición física tienen menor incidencia de enfermedad cardiovascular^{4, 5} pudo observarse en el estudio masculino de Copenhague que no hubo diferencias en el riesgo entre los hombres activos con diferente condición de

aptitud. Es decir, fue la actividad física más que la aptitud la que determinó el riesgo de enfermedad coronaria⁶.

A partir de la década de 1970 se multiplicaron los estudios epidemiológicos que demostraron la reducción del riesgo coronario con la actividad física. Merecen destacarse aquellos desarrollados en la Cooper Clinic teniendo a Steve Blair como uno de los investigadores más importantes. Pudieron observarse entre más de 6000 hombres y mujeres incrementos en la tasa de hipertensión arterial de hasta 56% en individuos sedentarios con relación a los activos⁷.

También surge de las observaciones de Blair que el nivel de aptitud está relacionado con la reducción del riesgo, pero la mejoría del acondicionamiento físico tiene íntima relación con esa reducción. Esto significa que es posible prevenir la enfermedad iniciando una actividad a pesar de tener una baja condición física inicial (5).

Es interesante destacar el estudio de Powell resumiendo 54 investigaciones sobre ejercicio e incidencia de enfermedad coronaria. Las conclusiones más importantes están referidas a los siguientes puntos: 1.- el riesgo de enfermedad coronaria es, en promedio, el doble para los sujetos con bajo nivel de ejercicio; 2.- el 75% de los estudios demostró una relación dosis-respuesta, es decir más bajo nivel de actividad, mayor riesgo; 3.- la mayoría de los estudios demostraron que el sedentarismo era un factor independiente de las otras variables de riesgo evaluadas; 4.- el efecto protector del ejercicio es similar cuando se compara la actividad recreativa con la laboral; 5.- los eventos coronarios fatales o no son reducidos por el ejercicio físico⁸.

La variedad de estudios que demostraron asociaciones independientes entre actividad física y salud cardiovascular llevó a la Asociación Americana del Corazón en 1992 a declarar a la inactividad física como un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Más recientemente han ocupado la atención de los médicos los estudios surgidos de la evaluación de mujeres enfermeras de varios hospitales de los Estados Unidos de Norteamérica. Manson y col. demostraron en un estudio prospectivo entre 72488 enfermeras de 40 a 65 años seguidas durante 8 años una reducción de riesgo de eventos coronarios del 35% en las mujeres activas con respecto a las sedentarias. Un dato interesante surgido de este estudio está relacionado con el nivel de ejercicio desarrollado: aquellas mujeres que realizaban caminatas rápidas de 3 o más horas semanales tenían la misma reducción de riesgo que las que practicaban ejercicios vigorosos (mayor a 6 Mets).

En 1997 Rosengren publicó un estudio sobre 7142 pacientes entre 47 y 55 años incluidos en forma prospectiva y analizó el efecto a largo plazo de la actividad física laboral y recreativa sobre el riesgo de muerte por enfermedad coronaria y de otras causas. Luego de

20 años de seguimiento observó que los hombres físicamente activos durante el tiempo libre tuvieron menor incidencia de muerte cardiovascular, por cáncer y de todas las causas. Luego del ajuste para el resto de los factores de riesgo los hombres más activos tuvieron un RR de muerte por enfermedad coronaria de 0.72 (0.56 - 0.92) y de todas las causas de 0.70 (0.61 - 0.80). Concluyó que la actividad física recreativa tiene un efecto protector sobre la mortalidad global. Este efecto sobre la mortalidad fue **independiente** de los otros factores de riesgo⁹. Una publicación reciente de Hakim y col. demostró una relación inversa entre distancia caminada por día y mortalidad global. En este estudio se incluyeron 707 hombres no fumadores y jubilados observándose que aquellos que caminaban menos de 1 milla por día tenían una mortalidad 2 veces mayor en un seguimiento a 12 años que los hombres que lo hacían más de 2 millas / día¹⁰.

Causas de los beneficios del ejercicio físico

Las razones por las cuales la actividad física tiene un efecto protector sobre las enfermedades cardiovasculares se relacionaron con la reducción de los factores de riesgo mayores. La influencia del ejercicio sobre el descenso de los niveles de hipertensión arterial, la mejoría del perfil lipídico, el incremento de la sensibilidad a la insulina y la utilización de glucosa, la disminución del peso corporal y el tejido graso, así como los beneficios sobre el abandono de adicciones (tabaquismo) apoya esta hipótesis. Sin embargo, al haberse demostrado una protección independiente por parte del ejercicio físico, es necesario considerar que existen otras acciones beneficiosas.

Efectos del entrenamiento

El ejercicio físico efectuado en forma regular incrementa el consumo de oxígeno (VO_2) máximo del organismo actuando sobre las variables centrales y periféricas que lo conforman. El VO_2 resulta del producto del volumen minuto cardíaco por la diferencia arterio - venosa de oxígeno. El entrenamiento aumenta el volumen sistólico máximo alcanzado durante un esfuerzo y disminuye la frecuencia cardíaca ante los ejercicios submáximos. Una de las razones de este último efecto puede ser la disminución de la concentración de catecolaminas que ocurre como respuesta al entrenamiento tanto en reposo como ante ejercicios submáximos. De esta manera se incrementa la eficiencia del corazón ya que la elevación del volumen minuto se hace a expensas de un mayor volumen sistólico permitiendo una prolongación del tiempo en que se alcanza la frecuencia cardíaca máxima. Se ha especulado con un mayor incremento de la contracti-

lidad en respuesta al ejercicio en sujetos entrenados, aunque este hecho es de difícil demostración debido a los diferentes cambios en la pre y poscarga mediados por el ejercicio crónico que pueden influir en el aumento del volumen sistólico.

A nivel periférico las modificaciones más importantes generadas por el entrenamiento son: A) aumento de la densidad y tamaño de las mitocondrias y sus membranas internas; B) aumento de la actividad de las enzimas oxidativas; C) aumento de la densidad capilar; D) aumento de los depósitos de glucógeno muscular; E) aumento de los niveles de mioglobina; F) desplazamiento del tipo de fibras (tipo II a tipo I)

Esta descripción somera permite inferir que existe un incremento en las reservas de energía, así como una mayor superficie de contacto músculo - vascular con mejor aprovechamiento del O₂ que llega a los músculos. Estos cambios provocan aumento de la diferencia arterio-venosa de O₂.

Han sido demostrados efectos del ejercicio sobre la función endotelial con mejoría del efecto vasodilatador dependiente del óxido nítrico, disminución de la agregación plaquetaria y aumento de la fibrinólisis¹¹, incremento del umbral fibrilatorio ventricular y descenso de la frecuencia de arritmias ventriculares con la consiguiente reducción de muerte súbita^{12, 13}, incremento del umbral de isquemia por disminución de la frecuencia cardíaca ante ejercicios submáximos y probablemente por incremento del flujo coronario¹⁴. En experiencias en animales pudieron demostrarse incrementos en el tamaño de las arterias coronarias así como aumentos en la circulación colateral y la densidad capilar. En términos de prevención secundaria, se observó una mayor proporción de regresión de lesiones coronarias en pacientes con planes de control especiales que incluían ejercicios programados y dieta hipograsa^{15, 16}.

Calidad de vida

Los beneficios del ejercicio físico para la vida de las personas no están sólo relacionados con la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Aquellos individuos que llevan un estilo de vida más activo se "sienten mejor" y producen en su cuerpo una resistencia superior ante las distintas agresiones que la vida y el paso de los años provocan. Los adultos que conservan una vida activa llegan a edades mayores con mejor predisposición al trabajo y menor dependencia de aquellos que los rodean.

Por otra parte, la actividad física regular ofrece una serie de posibilidades que incrementan la calidad de vida: 1) aumenta la resistencia a la fatiga e incrementa la capacidad para el trabajo físico y mental, 2) ayuda a combatir la ansiedad, la depresión y el estrés mental, 3) me-

jora la capacidad para conciliar el sueño, 4) provee una manera sencilla para compartir actividades con amigos y familiares contribuyendo a mejorar aspectos sociales, 5) ofrece mayor energía para las actividades diarias, 6) tonifica los músculos e incrementa su fuerza, 7) mejora el funcionamiento de las articulaciones, 8) contribuye a la pérdida de peso cuando esto es necesario.

También resulta necesario considerar que la actividad física ha demostrado sus beneficios sobre otro tipo de patologías. En personas que llevan una vida activa se han observado menores incidencias en cáncer de colon y del aparato reproductor, demora en la aparición de osteoporosis, preservación de las funciones mentales completas hasta edades avanzadas, disminución de la incidencia de depresión, mejorías en el sistema inmunológico.

Incidencia de sedentarismo

Si bien el ejercicio físico ha demostrado sus beneficios en la prevención de enfermedad coronaria a corto y largo plazo, el nivel de sedentarismo en la sociedad moderna es alto. La mayor parte de las tareas laborales no están relacionadas con ejercicios vigorosos y los grandes adelantos técnicos tienden a favorecer la falta de actividad física. La gente se moviliza en automóvil u ómnibus y mira televisión o se sienta frente a su computadora en los ratos libres.

El estudio FRICAS (factores de riesgo coronario en América del Sur) comparó los factores de riesgo en personas con infarto de miocardio con individuos que no lo habían padecido (grupo control). En la República Argentina comprobó que el 88% de los pacientes del grupo con infarto y el 82% del grupo control eran sedentarios. Sólo un 8% del grupo infarto y 11% del control realizaban actividad física de 1 a 3 veces por semana, mientras que lo hacían más de 3 veces por semana el 4% del grupo infarto y 6% del grupo control. Es posible observar que los sujetos que habían sufrido infarto eran más sedentarios, aunque la tasa de sedentarismo global fue muy alta en ambos grupos.

Otras encuestas muestran que la población físicamente activa en Argentina alcanza apenas el 15 o 20%, es decir que de cada diez personas 8 son sedentarias. Este fenómeno está influenciado por pautas culturales e históricas que no han sido modificadas y convierten a la sociedad argentina en mayoritariamente sedentaria. Si la comparamos con Estados Unidos donde las políticas de prevención y promoción masiva del deporte y el estilo de vida activa tienen mayor desarrollo, la Argentina es mucho más sedentaria. Igualmente presentan altas tasas de sedentarismo que alcanzan entre el 50 y 60% de la población.

Es importante enfatizar que los niveles de actividad física requeridos para la prevención de enfermedades cardiovasculares no necesariamente deben ser de elevada intensidad. No es necesario tener el entrenamiento de un atleta para lograr resultados y las personas sedentarias pueden mejorar su aptitud física comenzando con breves períodos de ejercicios livianos como las caminatas diarias. Lo importante en una persona inactiva es comenzar a ponerse en movimiento, aunque sólo lo haga pocos minutos al día. Tal vez este sea el punto más importante para iniciar un cambio en el estilo de vida.

Prescripción de ejercicio

Las indicaciones de ejercicio físico estuvieron dirigidas a incrementar la aptitud y mejorar los parámetros objetivos de capacidad aeróbica (VO_2). Sin embargo, el concepto actual consiste en fomentar la actividad física en el individuo sedentario con ejercicios de moderada intensidad. Esto surge ante la demostración que tales ejercicios pueden no aumentar el máximo VO_2 , pero están asociados con beneficios para la salud. El mensaje actual es promover la actividad física de moderada intensidad (3 a 6 Mets) durante un mínimo de 30 minutos diarios¹⁷. Si la persona quiere alcanzar mayores niveles de aptitud deberá incrementar el volumen de entrenamiento.

Los componentes de un programa de ejercicios físicos deben incluir una amplia variedad de movimientos de masas musculares con actividades recreativas que favorezcan la adherencia. Los ejercicios deben programarse en forma individual contemplando intensidad, frecuencia, duración, modo y progresión.

Como primer paso para vencer el sedentarismo se recomiendan actividades de la vida diaria que favorezcan el movimiento y reduzcan el reposo: menos televisión y computadora y más escaleras, paseos y caminatas a paso ligero.

El paso siguiente es la prescripción de planes de ejercicios específicos para cada individuo teniendo en cuenta sus gustos personales y niveles de aptitud.

El tipo de ejercicio que se prefiere es el dinámico, aeróbico, moderado y realizado con regularidad.

Los parámetros que en forma más frecuente son usados para medir la intensidad de ejercicio son la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno. Los ejercicios de moderada intensidad, que ocupen alrededor del 60% del máximo consumo de oxígeno o entre el 60 a 75% de la máxima frecuencia cardíaca son los indicados con estos fines. Estos parámetros pueden ser medidos a través de evaluaciones de ejercicio, aunque puede tomarse como medida aproximada la fórmula $220 - \text{edad}$ para determinar la frecuencia cardíaca máxima a la que puede llegar una persona. Este es un método sencillo para una propia evaluación que requiere aprender a tomarse

el pulso o bien utilizar instrumentos que permiten medir la frecuencia cardíaca mientras se desarrolla el ejercicio. Cuando se indica un plan de moderada intensidad es interesante explicar la aplicación de las escalas de percepción de esfuerzo (Borg) que resultan útiles y de sencilla utilización.

Si la finalidad es mejorar la capacidad cardiocirculatoria y pulmonar y sentirse mejor es preferible comenzar con ejercicios poco intensos (zona del 50-60% de la máxima frecuencia cardíaca). A medida que se mejora la aptitud puede incrementarse la intensidad del esfuerzo alcanzando porcentajes de frecuencia cardíaca mayores (85 a 90% de las máximas para la edad durante cortos períodos). Esto puede mejorar aún más la aptitud física.

Los ejercicios de resistencia y fuerza muscular pueden ser incluidos en la rutina con una frecuencia bise-manal. La mejoría en el tono muscular y el desarrollo de fuerza se obtienen con combinaciones específicas de cargas, repeticiones y series que deberán adaptarse a las condiciones del individuo.

En las sesiones de ejercicio no debe prescindirse de un período de entrada en calor y uno similar de "vuelta a la calma" en los últimos minutos.

Al iniciar programas de ejercicios físicos es necesario considerar una adecuada evaluación médica previa con métodos que dependerán de la edad, antecedentes, aptitud y tipo de deporte a practicar.

La decisión sobre iniciar programas supervisados o no por profesionales surge de una estratificación del riesgo potencial. Las guías del Colegio Americano de Medicina del Deporte sugieren planes supervisados cuando existen 2 o más factores de riesgo coronario mayores, enfermedad cardiopulmonar o metabólica conocida, capacidad funcional inferior a los 8 Mets o síntomas o signos mayores con el ejercicio. Deja los programas no supervisados para aquellas personas "aparentemente sanas" con capacidad funcional igual o mayor a los 8 Mets¹⁸.

Bibliografía

1. Morris J, Heady P, Raffle C, Roberts C, Parks J. Coronary Heart disease and physical activity of work. *Lancet* 1953; 2: 1053-57, 111-20.
2. Paffenbarger R, Hyde R, Wing A, Min Lee I et al. Some inter - relationships of physical activity , physiological fitness, health and longevity. In: Physical activity, fitness and health. Ed. Bouchard, Shephard and Stephens. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers. USA, 1993
3. Paffenbarger R, Hyde R, Wing A, Min Lee I, Jung D et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.
4. Erikseen J. Physical fitness and coronary heart disease morbidity and mortality. A prospective study in apparently healthy, middle aged men. *Act Med Scand*, 1986; 711 (Suppl): 189-92.

5. Blair S, Kohl III H, Paffenbarger Jr R, Clark D, Cooper K, Gibbons L. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262: 2395-401.
6. Hein H, Suadicani P, Gyntelberg F. Physical fitness or physical activity as a predictor of ischaemic heart disease? A 17-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *J Int Med* 1992; 232: 471-9.
7. Blair S, Goodyear L, Gibbons L, Cooper K. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA* 1984; 252: 487-90.
8. Powell K, Thompson P, Caspersen C, Kendrick J. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Ann Rev Public Health* 1987; 8: 253-87.
9. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20 year follow up of the primary prevention study in Goteborg. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 69-75.
10. Hakim A, Curb J, Petrovich H et al. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: The Honolulu Heart Program. *Circulation* 1999; 100: 9-13.
11. Suzuki T, Yamauchi K, Yamada Y, et al. Blood coagulability and fibrinolytic activity before and after physical training during the recovery phase of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1992; 15: 358.
12. Hertzeanu H, Shemish J, Aron A y col. Ventricular arrhythmias in rehabilitated and nonrehabilitated postmyocardial infarction patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 24-27.
13. Billman G, Schwartz P, Stone H. The effect of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69: 1182-9.
14. Raffo J, Luksic I, Kappagoda C y col. Effects of physical training on myocardial ischaemia in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1980; 43: 262-9.
15. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet: Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86: 1.
16. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T y col. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997; 96: 2534-41.
17. Pate R, Pratt M, Blair S et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402-13.
18. Balady G, Berra K, Golding L et al. ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription. Sixth edition. Lippincott Williams and Wilkins. USA, 2000

tales, la gran mayoría obedecen a alteraciones génicas en moléculas que participan en el metabolismo lipoproteico. El impacto clínico de dichas alteraciones es asimismo variable. Alteraciones monogénicas infrecuentes como la hipercolesterolemia familiar o la disbetalipoproteinemia conllevan un muy alto riesgo cardiovascular aún en ausencia de otros factores de riesgo. Hipertrigliceridemias monogénicas severas causadas por déficit familiar de la lipasa lipoproteica o de su cofactor enzimático son altamente proclives a producir pancreatitis.

Contrariamente, en las formas más prevalentes de naturaleza poligénica, como la hiperlipidemia familiar combinada, el impacto vascular depende muy marcadamente de la coexistencia de factores de riesgo, y las pancreatitis están generalmente vinculadas a factores agravantes (excesivo consumo de alcohol, descompensación diabética, etc.). Los objetivos finales del tratamiento normolipemiente son, en cada caso, la reducción del riesgo de ambos tipos de eventos y no la mera disminución de la concentración de lípidos sanguíneos. Mientras el riesgo de pancreatitis aguda disminuye prontamente con la reducción de los triglicéridos por debajo de los 1000 u 800 mg/dl, la prevención cardiovascular a través de la reducción de los niveles de LDL-C y triglicéridos y el incremento de HDL-C requiere un tratamiento efectivo y continuo de años de duración. El nivel sanguíneo de lípidos requerido para este logro sigue siendo discutido, y las guías Europeas y Americanas difieren discretamente en cuanto a los valores que deben ser alcanzados. No obstante las diferencias numéricas mínimas, los expertos concuerdan en que el tratamiento debe ser más exigente en prevención secundaria y en prevención primaria de alto riesgo que en prevención primaria en pacientes de bajo riesgo. En esta línea de pensamiento, reconocidos grupos de expertos sostienen que en prevención primaria de eventos vasculares en pacientes diabéticos y en aquellos con múltiples factores de riesgo o con aterosclerosis subclínica, debieran alcanzarse niveles lipídicos idénticos al de los propuestos para prevención secundaria. Los resultados de estudios actualmente en curso con fármacos normolipemiantes en dosis máximas o combinados permitirán conocer si los niveles meta sugeridos actualmente son o no efectivamente los óptimos. No obstante, el análisis de la curva de reducción de eventos clínicos en función de la magnitud de la acción hipolipemiente sugiere un amortiguamiento progresivo del beneficio a medida que disminuyen los niveles lipídicos de partida, y es muy probable que la continuidad del tratamiento sea un factor de igual peso o aún más relevante que la agresividad de la intervención para el logro de los objetivos terapéuticos planteados.

Metas en el control de la hiperlipidemia

José Pablo Werba

El término hiperlipidemia comprende variados desórdenes del metabolismo lipoproteico que pueden asociarse a un riesgo aumentado de pancreatitis aguda o de enfermedad aterosclerótica en sus diferentes formas (principalmente coronaria, cerebrovascular o de miembros inferiores). Aunque algunos de estos desórdenes son originados por patologías subyacentes o factores ambien-

Hipertensión como un síndrome

Oscar Iavicoli

Ha sido demostrado que la reducción de la presión en pacientes hipertensos está asociada con una disminución en la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, cuando se comparan pacientes hipertensos que son tratados y bien controlados en sus cifras de presión arterial, con pacientes normotensos con iguales cifras de presión arterial, la incidencia de enfermedad cardiovascular permanece aproximadamente un 30% más alta en los hipertensos bajo control.

Estos hallazgos demuestran claramente que la hipertensión no es simplemente una enfermedad de números y que en realidad se trata de un síndrome hereditario de factores de riesgo cardiovasculares.

Este síndrome hipertensión incluye: hiperlipidemia, hipertrofia ventricular izquierda, anormalidades del metabolismo de los lípidos, de la glucosa e insulina, rigidez arterial, anormalidades en la función renal y cambios neuroendocrinos. Es probable que el síndrome pueda ser reversible si el proceso patológico es descubierto con prontitud, especialmente antes del desarrollo de la hipertensión. Esta última, cuando aparece, puede ser un marcador de enfermedad vascular irreversible y la detección temprana de muchos de los componentes del síndrome hipertensión son capaces de retrasar o prevenir la enfermedad cardiovascular en pacientes con riesgo elevado.

En este resumen se intentaran exponer las razones del porqué la hipertensión es parte de un síndrome más complejo, llamado "síndrome hipertensión" y que en muchos pacientes la elevación de la presión se manifiesta tardíamente en el curso del proceso.

La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo

C. Sara Berensztein

En los últimos años, la hiperhomocisteinemia se ha constituido en un nuevo factor de riesgo de la enfermedad coronaria tanto en su forma aguda como crónica, de la enfermedad vascular periférica y del accidente cerebrovascular. Los antecedentes del porqué se originan en el estudio de la homocisteinuria, que es una rara enfermedad congénita del metabolismo originada por el defecto de un gen autosómico recesivo que se produce por la falta de una enzima, la que permite, entonces, una gran acumulación de homocisteína en sangre, en parte excretada por orina. El rango de homocisteína normal varía según los países y los laboratorios pero se encuentra entre 4 a 17 $\mu\text{mol/l}$. Los pacientes con homocistei-

nuria, cuyos niveles en sangre de homocisteína suelen ser superiores a 200 $\mu\text{mol/l}$, se presentan con dislocación del cristalino, con glaucoma y disminución de la agudeza visual, con retardo mental en 50% de los casos con severa enfermedad aterosclerótica y tromboembólica venosa que librada a su evolución fallecen antes de los 30 años por enfermedad vascular. La elevada concentración en sangre de homocisteína ejerce un efecto tóxico directo y a través de la disminución del óxido nítrico sobre el endotelio y promueve la trombosis a través de su efecto sobre la coagulación (a través de la inhibición de la proteína C y S cuya acción es inhibir a los factores V y VIII y en la actividad anticoagulante de la antitrombina III al inhibir su unión con el activador tisular del plasminógeno) y las plaquetas (que favorece la migración a la íntima de las células del músculo liso), así como sobre el aumento del estrés oxidativo u oxidación del colesterol de baja densidad (LDL). Se comprobó que disminuyendo los niveles de homocisteína en sangre en la homocisteinuria se reducía el riesgo de las complicaciones vasculares. La homocisteinuria suele tener una prevalencia de 1 en 500 000 o 1 en 1 000 000 recién nacidos. Es basándose en esta frecuencia que se piensa que la forma heterocigota de la enfermedad, a la que antes no se le otorgaba ninguna importancia, es actualmente del 1% en la población general. En esta última variedad, los niveles en sangre de homocisteinemia no se encuentran tan elevados como para excretarse por orina. Por lo tanto, la denominación correcta sería la de hiperhomocisteinemia, aunque este término no sólo describe esta forma hereditaria, sino otras causas de elevación de homocisteína en sangre como déficit de ácido fólico, de vitamina B₁₂ y de vitamina B₆ (piridoxina) 3 cofactores en el metabolismo de la homocisteína. Asimismo, ciertas medicaciones, la insuficiencia renal y mutaciones genéticas en el gen de la cistationina beta sintetasa pueden ser causas de homocisteinemia. En todos estos casos, la concentración sanguínea es menor a la de la homocisteinuria y está en el rango de 18 a 100 $\mu\text{mol/l}$. Cuanto mayor es el nivel en sangre mayor es el daño arterial.

La teoría de la homocisteína en la producción de aterosclerosis fue propuesta por primera vez por McCully en 1969 y posteriormente un sinnúmero de estudios confirmaron que mientras existe hiperhomocisteinemia en 20 a 30% de pacientes con enfermedad arterial sólo existe en 2% de los controles. Uno de los primeros estudios prospectivos involucró a 15 000 médicos norteamericanos sin una historia de enfermedad vascular; a lo largo de 5 años de seguimiento aquellos con valores de homocisteína en el percentilo superior, tenían un riesgo relativo de infarto agudo de miocardio o muerte 3,4 veces mayor que aquellos en el rango del percentilo 95 (inferior, aproximadamente correspondía a 15,8 $\mu\text{mol/l}$) después del ajuste por edad, colesterol y otros riesgos

cardiovasculares (Stampfer MJ et al. JAMA 1992; 268: 871-881). Otro estudio prospectivo de 5661 hombres en Inglaterra comprobó una relación entre homocisteinemia y accidente cerebrovascular (Perry IJ et al. Lancet 1995; 346: 1395-1398). Pero en Tromsø, Noruega un estudio con 21.826 personas identificó un cierto riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con concentraciones normales de homocisteína, por lo que se sugería que se podrían beneficiar aun este grupo con una terapéutica de descenso de los niveles sanguíneos aunque estuvieran dentro del rango considerado como normal (Arnesen E et al. Int J Epidemiol 1995; 24: 704-709).

Casi el tercio de los pacientes con hiperhomocisteinemia superan por lejos la proporción de la prevalencia de homocisteinuria heterocigota en la población general debida al déficit de cistationina beta sintetasa. Más bien, se deben a una mutación termolábil de la enzima 5,10 metilene-tetrahidrofólico ácido reductasa que está presente en su variante autosómica recesiva en aproximadamente el 13% de la población. Lo importante es que independientemente de la causa que lo produce, la homocisteína causa la enfermedad vascular.

La mayoría de los estudios sugieren que la hiperhomocisteinemia es tan frecuente como factor de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia pero es mucho más fácil de tratar y más barato pues se logra con ácido fólico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆ (piridoxina). Mientras que los 2 primeros se usan en la remetilación de homocisteína que aumenta tras la ingestión de estas 2 vitaminas, la piridoxina es un cofactor para la enzima cistation beta sintetasa en la vía de la transulfuración que al aumentar la actividad enzimática disminuye el nivel de homocisteína. Si el paciente tiene deficiencia de alguna de estas vitaminas, se le debe medicar inmediatamente, si no le falta ninguna, el tratamiento con ácido fólico reduce la homocisteína en 40 a 50% a las 6 semanas en dosis de 1 a 2 mg; aunque en pacientes con insuficiencia renal se requieren mayores cantidades. El úni-

co efecto colateral del ácido fólico es cuando un paciente con déficit de vit B₁₂ se trata sólo con la primera y se exacerban los síntomas por déficit de la segunda vitamina.

Utilidad real del reemplazo hormonal en el climaterio

María E. Poyatos

El climaterio o menopausia es una etapa normal en la vida de la mayor parte de las mujeres y debería transcurrir sin complicaciones y con información adecuada acerca de los cambios fisiológicos que pueden ocurrir (alteraciones vasomotoras, modificación en el perfil lipídico, osteoporosis, y otros).

La mujer tiene que tener información acerca de la forma de prevenir o minimizar los eventos con intervenciones no farmacológicas y/o farmacológicas.

Dos estudios prospectivos como el Framingham y el Nurses' Health study, encontraron un incremento significativo del riesgo de enfermedades cardiovasculares en la mujer luego de la menopausia, y sugerían que la presencia de hormonas sexuales podrían tener cierto efecto protector sobre la enfermedad cardiovascular.

Los riesgos y los beneficios de la Terapia Hormonal de reemplazo durante y después de la menopausia ha sido un tema controversial durante los últimos años. Sin embargo dos estudios clínicos randomizados realizados en los Estados Unidos, el Women's Health Initiative (WHI) y el Heart and Estrogen Replacement Therapy (HEARS) nos pueden ayudar en la toma de decisiones.

Pero aún quedan muchas preguntas sin responder y la recomendación para iniciar una TRH debería ser compartida por el médico clínico, el cardiólogo y el ginecólogo junto con la paciente bien informada acerca de los riesgos y beneficios.