



Volumen 4, Número1, Diciembre 2004

Resúmenes SIIC

● MEDIDAS GENERALES EN LA PREVENCIÓN DE DIABETES

Boston, EE.UU.

Aunque la actividad física y la reducción del peso influyen favorablemente en la prevención de diabetes, este último factor tiene mucha más importancia; para que el beneficio de la actividad física sea óptimo, debe asociarse con descenso de la masa corporal.

JAMA 292(10):1188-1194, Sep 2004

Autores:

Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Boston VA Healthcare System, Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

Título original:

[Relationship of Physical Activity vs Body Mass Index with Type 2 Diabetes in Women]

Título en castellano:

Relación entre la Actividad Física y el Índice de Masa Corporal con la Diabetes Tipo 2 en Mujeres

La inactividad física y el índice de masa corporal (IMC) son factores establecidos independientes de riesgo de aparición de diabetes tipo 2; sin embargo, el efecto combinado de ambos y su importancia comparativa aún son desconocidos. En la década de los noventa, señalan los autores, la prevalencia de diabetes casi llega a duplicarse, lo que pone de manifiesto su importancia como un problema mayor de salud pública. La información sobre la interacción entre el IMC y la actividad física con el riesgo de diabetes es limitada. Algunos estudios han analizado el efecto de la dieta y el ejercicio sobre individuos con riesgo elevado; no obstante, la mayoría de ellos no evaluó el efecto del peso ante la actividad física y todos fueron realizados en individuos con tolerancia anormal a la glucosa. Pocas investigaciones de observación han evaluado directamente la relación conjunta del peso corporal y la actividad física sobre la aparición de diabetes en una población de mujeres sanas, necesaria para clasificar a los pacientes por riesgo y para emprender acciones profilácticas adecuadas. En el presente estudio se analiza esta interacción para comprender el posible efecto beneficioso del incremento de la actividad física y de la reducción de la obesidad.

Métodos

Fueron incluidas participantes del *Women's Health Study (WHS)*, un trabajo aleatorizado, a doble ciego, actualmente en desarrollo, destinado a evaluar el efecto de dosis bajas de aspirina y vitamina E en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y cáncer. A partir de 1992 fueron incluidas 39 876 mujeres profesionales de la salud, de 45 años o más, sin patología cardiovascular, cerebrovascular ni cáncer. El análisis actual se basa en 37 878 participantes que completaron un cuestionario inicial que permitió conocer características demográficas y tiempo estimado promedio destinado a actividades recreativas en el último año (en minutos y horas por semana); entre ellas, caminar, correr, andar en bicicleta, participación en ejercicios aeróbicos, danza aeróbica, uso de máquinas para entrenamiento aeróbico y natación. Asimismo, se calculó el número de escaleras subidas por día. Se asignó un puntaje de rendimiento metabólico equivalente (MET) según el gasto energético de cada actividad. Dado que 1 MET representa aproximadamente 1 kcal/kg de peso por hora, señalan los autores, es posible estimar el gasto energético en

kilocalorías por semana al multiplicar el puntaje del MET por el peso corporal y las horas por semana. Las mujeres también consignaron información sobre historia familiar de diabetes en parientes cercanos, consumo de alcohol, tabaquismo, utilización de terapia de reemplazo hormonal, hipertensión e hipercolesterolemia. También completaron un interrogatorio que permitió establecer el promedio de la cantidad ingerida de folato, grasas saturadas, vitamina E, fibras, frutas y vegetales. Fueron excluidas las participantes con diagnóstico de diabetes. Los nuevos casos de diabetes fueron confirmados según criterios de la *American Diabetes Association* (ADA).

Resultados

Un total de 1 361 de las 37 878 mujeres presentó diabetes durante un promedio de 6.9 años de seguimiento. Al inicio, el 52% presentaba peso normal (IMC inferior a 25), el 31% tenía sobrepeso (IMC entre 25 y 30) y el 17% tenía obesidad (IMC por encima de 30 kg/m²). El 34% de la cohorte fue considerada activa según las recomendaciones vigentes (1 000 kcal/semana o más); el gasto energético se aproximó a las 581 kcal/semana. Las mujeres con sobrepeso u obesidad tuvieron con mayor frecuencia antecedente familiar de diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia. El IMC se correlacionó inversamente con el gasto energético semanal, uso de terapia hormonal de reemplazo, hábito de fumar y con el consumo regular de alcohol. Las mujeres con sobrepeso presentaron aumento del riesgo de diabetes, con un índice de riesgo (HR [*hazardratio*]) en el análisis de variables múltiples de 3.22; en las pacientes obesas el HR fue aun más alto, de 9.09. Las participantes que reunieron criterios de actividad física regular presentaron menor riesgo de aparición de diabetes, con un HR ajustado por edad de 0.73. Si bien el ajuste según otros factores de confusión atenuó la asociación con la actividad física, la relación siguió siendo significativa. El análisis posterior de la actividad física según el gasto energético en cuartiles y tiempo de caminata por semana reveló una reducción del HR de diabetes en la medida en que la actividad se incrementó. No hubo modificación significativa del efecto global de la actividad física (en kilocalorías por semana) por IMC cuando se analizó la interacción entre el IMC y la actividad física. Con excepción del grupo de peso normal e inactivo, los restantes grupos presentaron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de diabetes en comparación con el grupo activo con peso normal considerado como referencia. Cuando se compararon los grupos activo e inactivo en las mismas categorías de IMC, el HR se redujo de 4.16 a 3.68 en participantes con sobrepeso y de 11.8 a 11.5 en mujeres con obesidad. La disminución del riesgo fue pequeña y no significativa. No obstante, en la misma categoría de actividad, cuando los grupos de sobrepeso y obesidad fueron comparados con el de peso normal se registraron amplios incrementos del HR. Los modelos de variables múltiples que excluyeron factores que pueden correlacionarse con la aparición de diabetes –como hipertensión e hipercolesterolemia–, no alteraron la interpretación de los resultados. En el análisis de evaluación del efecto conjunto del IMC y de la actividad física se constató que con el aumento de esta última se produjo un pequeño descenso del riesgo relativo de diabetes en cada categoría del IMC; pero, a medida que el IMC aumentó, también se produjo un sustancial incremento del HR. En el análisis de relación entre IMC y tiempo de caminata, el primer parámetro continuó ejerciendo mayor influencia sobre la aparición de diabetes respecto de la actividad. Los resultados fueron idénticos cuando fueron consideradas mujeres que caminaban al menos 7 horas por semana y aquellas que lo hacían sólo 4 horas por semana.

Comentario

En correspondencia con estudios anteriores, el presente trabajo confirma que la inactividad física y el aumento del IMC son factores predictivos independientes de diabetes tipo 2. Sin embargo, cuando ambos parámetros son analizados conjuntamente, la magnitud de la relación es mucho más importante en términos de peso corporal que de actividad física. En efecto, se constató una reducción moderada del riesgo de diabetes al incrementarse la actividad física y un importante incremento del riesgo al elevarse el IMC. Aunque el IMC y la inactividad física suelen ser factores considerados variables de riesgo independientes, posiblemente se influyan entre sí y contribuyan al desarrollo de una misma vía patogénica que culmina en la aparición de diabetes. Esta sería la razón por la cual la actividad física parece tener un efecto más fuerte cuando se la considera globalmente que cuando se la relaciona con las categorías de IMC. En conclusión, afirman los autores, para que el beneficio de la actividad física sea óptimo debe asociarse con reducción del peso.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tiene la reducción de peso y la actividad física sobre la aparición de diabetes?

- A. Ambos ocasionan una reducción similar del riesgo.**
- B. El control del peso es más beneficioso.**
- C. La actividad física es más útil.**
- D. La actividad física aislada no tiene ningún valor.**

Respuesta Correcta

DIFERENCIAS EN EL PERFIL DE LIPOPROTEÍNAS EN HOMBRES Y MUJERES

EE.UU.

Las mujeres presentaron un perfil menos aterogénico de subclases de lipoproteínas en comparación con los hombres.

Clinical Chemistry 50(7):1189-1200, Jul 2004

Autores:

Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Nutrition and Physical activity, CDC, Atlanta; GA LipoScience, Inc, Raleigh, NC; Boston University School of Public Health; Boston University School of Medicine; Jean Mayer-US Department of Agriculture Human Nutrition Research, Center on Aging at Tufts University, Boston; EE.UU.

Título original:

[Sex and Age Differences in Lipoprotein Subclasses Measured by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: The Framingham Study]

Título en castellano:

Diferencias de Edad y Sexo en las Subclases de Lipoproteínas Medidas por Resonancia Magnética Nuclear Espectroscópica: Estudio Framingham

Introducción

Las diferencias entre los sexos en el riesgo de enfermedad coronaria (EC) disminuyen con la edad; pero la tasa de mortalidad en las mujeres nunca excede a la de los hombres. Las concentraciones de lípidos y lipoproteínas explican sólo parcialmente estas diferencias, dado que el riesgo distinto de EC entre hombres y mujeres persiste aun con niveles comparables de lípidos y proteínas. Se ha observado que hay un predominio de una subclase de lipoproteínas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), pequeñas y densas (patrón B), en los hombres respecto de las mujeres. Las reacciones metabólicas responsables del aumento de las concentraciones de este tipo de partículas producen alteraciones en las subclases de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que pueden contribuir al riesgo de EC. Al respecto, la resistencia a la insulina se ha asociado con la superproducción de partículas de VLDL grandes, las cuales se relacionaron con EC y depósito de calcio en las arterias coronarias, mientras que las

subfracciones grandes de HDL (HDL_{2b}) parecen tener mayor efecto protector. Debido a que los métodos tradicionales para detectar las subclases de lipoproteínas son laboriosos y consumen tiempo, no se ha estudiado extensamente la posible contribución de las subfracciones de lipoproteínas a las diferencias entre los sexos en el riesgo de EC. Con el objetivo de determinar si el riesgo distinto de EC entre hombres y mujeres se debe al tamaño o a las concentraciones de las subclases de lipoproteínas, los autores utilizaron un método de análisis rápido y eficiente, la resonancia magnética nuclear (RMN) espectroscópica, para examinar las subclases de partículas de VLDL, LDL y HDL en una amplia muestra poblacional.

Material y métodos

Los individuos incluidos en este ensayo fueron participantes del cuarto ciclo de exámenes (1987-1990) del estudio *Framingham Offspring*. Para el análisis de las lipoproteínas por RMN espectroscópica se utilizaron las muestras plasmáticas congeladas de 3 523 personas. La RMN espectroscópica permitió determinar las concentraciones y tamaños medios de las subclases de partículas de VLDL, LDL y HDL. Las subclases de lipoproteínas medidas se agruparon para el análisis en las siguientes categorías: 3 subclases de VLDL (grandes: > 60 nm como quilomicrones, intermedias: 35-60 nm, pequeñas: 27-35 nm); lipoproteínas de densidad intermedia (IDL): 23-27 nm; 3 subclases de LDL (grandes: 21.3-23 nm, intermedias: 19.8-21.2 nm, pequeñas: 18.3-19.7 nm); y 3 subclases de HDL (grandes: 8.8-13 nm, intermedias: 8.2-8.8 nm, pequeñas: 7.3-8.2 nm). Las concentraciones de lípidos como colesterol asociado con HDL (HDLc), colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) y las apolipoproteínas A-I (ApoA-I) y B (ApoB) se midieron por métodos químicos estándar. El colesterol asociado con LDL (LDLc) se estimó según la fórmula de Friedewald. La variabilidad de las mediciones por RMN fue: < 4% para el tamaño de VLDL, < 1% para los tamaños de LDL y HDL, y < 3% para las concentraciones totales de VLDL, LDL y HDL. Se analizaron las diferencias entre hombres y mujeres respecto de las concentraciones de las subclases de lipoproteínas, y se utilizó el método de regresión lineal para determinar si estas diferencias entre los sexos fueron independientes de los niveles de TG, LDLc y HDLc. Se utilizó el análisis de correlación de Spearman para examinar la relación entre las concentraciones y tamaños de las lipoproteínas medidos por RMN con las concentraciones determinadas químicamente; las tendencias a partir de la edad se analizaron mediante un gráfico. Las posibles diferencias entre los sexos vinculadas con la edad en lo que se refiere a las subclases de lipoproteínas determinadas por RMN fueron evaluadas por modelos de regresión. Las concentraciones de lipoproteínas fueron expresadas como concentraciones de partículas y concentraciones de masa lipídica; las primeras están influidas por la subclase de partículas pequeñas, mientras que las segundas por la subclase de partículas grandes (que contienen más lípidos que las pequeñas).

Resultados

No se observaron diferencias entre los sexos en las concentraciones medias de CT; pero los hombres tuvieron mayores concentraciones de TG, LDLc y ApoB, y las mujeres de HDLc y ApoA-I. Los hombres presentaron concentraciones más elevadas de partículas VLDL totales, VLDL grandes e intermedias, LDL totales y LDL pequeñas e intermedias; las mujeres tuvieron niveles más altos de partículas grandes de LDL. Los hombres tuvieron una prevalencia 3 veces mayor de fenotipo de LDL pequeñas en comparación con las mujeres (34% *versus* 11%). No hubo diferencias entre los sexos en las concentraciones de partículas HDL totales. Los hombres tuvieron mayores concentraciones de partículas de HDL pequeñas e intermedias, mientras que el nivel de partículas de HDL grandes fue 2 veces mayor en las mujeres respecto de los varones. Las concentraciones de TG se correlacionaron con las concentraciones de masa lipídica de VLDL y con el tamaño de las partículas de VLDL, LDL y HDL. Los niveles de HDLc se asociaron con la masa lipídica de HDL y los tamaños de las partículas de HDL y LDL. También se observó una relación entre las concentraciones de ApoB y LDL y las concentraciones de LDLc estimadas por la fórmula de Friedewald y RMN. La diferencia global entre los sexos en el tamaño de las partículas de VLDL se redujo en un 50% cuando las comparaciones se hicieron con concentraciones similares de TG. Las mujeres tuvieron partículas de LDL y HDL más grandes para casi todas las concentraciones de TG y HDLc. Muchas de estas asociaciones no fueron lineales. En los análisis de regresión, luego del ajuste por las concentraciones de TG, LDLc y HDLc, desaparecieron las diferencias entre los sexos en los niveles de Apo B y ApoA-I. Sin embargo, aun en concentraciones lipídicas equivalentes, el tamaño de las partículas de VLDL permaneció 2 nm mayor en los hombres, mientras que los tamaños de las partículas de LDL y HDL siguieron siendo mayores en las mujeres ($p < 0.001$). Además, las concentraciones de LDL pequeñas y HDL pequeñas permanecieron más elevadas en

los hombres, mientras que las mujeres tuvieron mayores concentraciones ajustadas de partículas LDL grandes y HDL grandes. Los niveles de TG, partículas de VLDL, LDL y LDLc tuvieron mayor asociación con la edad en las mujeres en comparación con los hombres. Con el aumento de la edad, el exceso en las concentraciones de partículas de LDL grandes en las mujeres se incrementó; en los hombres con edades entre los 25 y 50 años disminuyeron las partículas intermedias de LDL y aumentaron las partículas pequeñas de LDL. El tamaño medio de las partículas de LDL fue 0.3-0.4 nm menor en los hombres respecto de las mujeres en los mayor es de 35 años. Si bien los niveles de HDLc se asociaron débilmente con la edad, se observaron asociaciones fuertes con las concentraciones de las subclases de HDL. Sólo entre las mujeres, la edad se relacionó inversamente con concentraciones de partículas de HDL grandes, pero positivamente con los niveles de partículas de HDL pequeñas e intermedias. Con la edad, el tamaño medio de las HDL disminuyó con la edad en las mujeres, pero aumentó en los hombres. **Discusión** Los datos de este estudio, señalan los autores, demostraron que los hombres tuvieron partículas de LDL y HDL más pequeñas y VLDL más grandes en comparación con las mujeres. A pesar de la fuerte asociación entre el tamaño de las partículas de lipoproteínas y las concentraciones de TG y HDLc, las diferencias entre los sexos persistieron aun cuando las comparaciones se hicieron con concentraciones lipídicas equivalentes. La diferencia entre los sexos en el tamaño de las partículas de HDL disminuyó con la edad, una tendencia similar a lo que ocurre con el riesgo de EC. Es posible que el incremento de los niveles de partículas de LDL pequeñas en los hombres (no en las mujeres) antes de los 50 años se asocie con el mayor riesgo de EC en los varones de mediana edad. El método de RMN espectroscópico para el análisis de las subclases de lipoproteínas utilizado en este ensayo tiene varias ventajas sobre las técnicas tradicionales de electroforesis y ultracentrifugación, que se relacionan con la facilidad y rapidez de las mediciones. No obstante, este estudio presenta diversas limitaciones. Si bien las diferencias observadas entre los sexos son concordantes con las disparidades en el riesgo de EC entre hombres y mujeres, no hay información sobre la aparición de EC y, por lo tanto, no es posible determinar si el control de las subclases de lipoproteínas reduce el riesgo de EC en los hombres. Otras limitaciones son la variabilidad en las mediciones con las determinaciones por RMN, y que el método de RMN se aplicó sólo en un laboratorio de referencia. En conclusión, en comparación con los hombres, las mujeres mostraron un perfil menos aterogénico de subclases de lipoproteínas, con partículas de VLDL más pequeñas y partículas LDL y HDL más grandes. Este patrón persistió luego del ajuste para las concentraciones de lípidos y lipoproteínas. Los datos presentados permiten extraer los valores de referencia de diferentes lipoproteínas medidas por RMN para hombres y mujeres de diversas edades.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué tipo de perfil de lipoproteínas se observó en las mujeres?

- A. Partículas de VLDL más grandes y partículas LDL y HDL más pequeñas e intermedias.**
- B. Partículas de VLDL más pequeñas y partículas LDL y HDL más grandes.**
- C. Partículas de VLDL y LDL más grandes y partículas HDL más pequeñas.**
- D. Partículas de VLDL y HDL más pequeñas y partículas LDL más grandes.**

[Respuesta Correcta](#)

ESTRATEGIA PARA IDENTIFICAR FAMILIAS CON RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

Oxford, Reino Unido

El abordaje basado en la búsqueda de casos según los registros de los médicos generales y un cuestionario de historia familiar parece eficaz para identificar familias con riesgo alto de presentar cáncer colorrectal y, por ende, pasibles de vigilancia específica.

British Journal of General Practice 54(501):267-271, Abr 2004

Autores:

Rose PW, Murphy M, Munafo M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Primary Health Care, Oxford University, Institute of Health Sciences, Oxford, Reino Unido

Título original:

[Improving the Ascertainment of Families at High Risk of Colorectal Cancer: A Prospective GP Register Study]

Título en castellano:

Mejor Identificación de Familias con Riesgo Elevado de Cáncer Colorrectal: Estudio Prospectivo a Partir de Registros de Médicos Generales

Introducción

Los avances en genética han comenzado a alterar la práctica clínica en atención primaria. Existe controversia en relación con la utilidad precisa de la historia familiar como herramienta de rastreo en prevención primaria pero de hecho muchos médicos generales consideran este dato. Más aun, un estudio identificó que el 3.2% de la población adulta presentaba historia familiar significativa de cáncer colorrectal, mientras que otra investigación detectó 4.4% de pacientes con riesgo elevado de presentar estas neoplasias o cáncer de mama en función de los antecedentes. Los autores recuerdan que el cáncer colorrectal es el tercer tumor más frecuente en el Reino Unido y se sabe que existe un componente hereditario importante. Sin embargo, el valor de la vigilancia epidemiológica en familias con riesgo elevado de presentar cáncer aún no se ha probado con certeza. El *Department of Clinical Genetics* del *Churchill Hospital* en Oxford lleva una base de datos de familias con riesgo alto de cáncer en virtud de los antecedentes. Sin embargo, en 1997 se puso de manifiesto que la información de dicha fuente no determinó aproximadamente un 60% del número de familias con condiciones autosómicas dominantes respecto de la cantidad esperada en función de la prevalencia conocida. Asimismo, otra patología autosómica dominante –la hipercolesterolemia familiar– fue subdiagnosticada en la práctica rutinaria; un análisis de distintos métodos de rastreo de esta entidad demostró que la forma más ventajosa para identificar casos era mediante la búsqueda en cascada de los miembros familiares. La aplicación de la misma estrategia a la identificación de individuos con riesgo de presentar cáncer colorrectal significa detectar pacientes con diagnóstico de la neoplasia y con una historia familiar significativa. De esta forma se podría ofrecer a los familiares el beneficio de la vigilancia y del rastreo genético, cuando están indicados. En este trabajo, los expertos analizan la viabilidad del abordaje de búsqueda de casos a través de los registros de los médicos generales, como paso inicial del proceso.

Método

El *Department of Colorectal Surgery* del *John Radcliffe Hospital*, en Oxford, lleva un registro de pacientes con cáncer colorrectal desde 1992, a partir del cual se utilizaron los 100 casos más recientes. Aunque en el 75% de los casos había información sobre la historia familiar, en muchas circunstancias era incompleta. En un paso posterior, los enfermos en quienes la neoplasia se diagnosticó antes de los 65 años fueron invitados a participar en la investigación. Aquellos que accedieron completaron un cuestionario de antecedentes familiares. Los pacientes que respondieron fueron considerados como casos índice y sus familias se clasificaron en categorías de riesgo alto (según criterios de Amsterdam modificados), moderado (un caso en la familia con

diagnóstico de cáncer colorrectal antes de los 45 años, dos parientes de primer orden del mismo lado familiar o dos parientes cercanos con una edad promedio inferior a los 60 años en el momento del diagnóstico) o bajo. Los casos índice fueron informados acerca de la categoría de riesgo familiar de manera tal de poder discutir la derivación al servicio de genética. Las consecuencias psicológicas fueron evaluadas con la escala de ansiedad *Spielberg* (STAI) y con la escala de influencia de eventos (IES).

Resultados

Se identificaron 758 pacientes con cáncer colorrectal a partir de los registros; 341 de ellos con diagnóstico de la neoplasia antes de los 65 años. Entre el 66% que respondió se identificaron 10 familias de riesgo alto y 47 familias de riesgo moderado. El índice de prevalencia de todos los casos de cáncer colorrectal, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico, fue de 172/100 000 enfermos. Antes del estudio, el 57.1% de los pacientes habían discutido con otros miembros de la familia la posibilidad de contraer cáncer de intestino; el 28.5% de los sujetos había analizado este aspecto con un profesional de la salud. En el 11.6% de ellos (n: 23) se había aconsejado el rastreo a los parientes (en 9, 13 y 1 el riesgo se estableció como bajo, moderado y alto, respectivamente). Trece enfermos con riesgo moderado o elevado fueron derivados al *Oxford Clinical Genetics Department* como consecuencia del estudio pero, hacia el final de la investigación, cinco pacientes con riesgo alto aún no habían sido derivados a dicho departamento. Treinta y siete de 47 casos índice de riesgo moderado y 8 de 10 de los de riesgo alto refirieron tener, respectivamente, 153 y 34, parientes de primer orden (con exclusión de los padres); estos familiares serían candidatos para considerar en un programa de vigilancia regular con colonoscopia. El análisis estadístico no reveló efecto significativo del tiempo o interacción del riesgo valorado y tiempo. Hubo una influencia marginal del riesgo sobre el nivel de ansiedad. Aunque el estado de ansiedad aumentó a través de los tres grupos diagnósticos de riesgo, las pruebas *post hoc* indicaron que a los 6 meses, las diferencias habían desaparecido.

Discusión

El estudio muestra que es factible identificar un número sustancial de pacientes con cáncer colorrectal a partir de los registros de atención primaria y utilizar posteriormente un cuestionario de historia familiar para identificar aquellas familias con mayor riesgo de ser portadoras de mutaciones genéticas asociadas con mayor susceptibilidad para presentar la neoplasia. Estas familias pueden luego ser consideradas para análisis genético y vigilancia; la intervención no parece ocasionar ningún daño psicológico a los participantes. La identificación de pacientes de riesgo alto en esta investigación alcanzó un 28%, muy favorable en comparación con el 3.2% y el 4.4% en estudios que aplicaron un rastreo de población. Hasta tanto se disponga de métodos eficaces de búsqueda de cáncer de colon tipo no poliposo hereditario y para otras mutaciones significativas para amplios grupos, la estrategia que incluye el registro del médico general y la valoración del riesgo familiar parece apropiada. Un punto de preocupación, señalan los autores, tiene que ver con el índice de respuesta moderado que se obtuvo. Este fenómeno podría reflejar que un grupo considerable de enfermos no desea considerar el rastreo de la patología o que encuentra muy difícil discutirla con sus familiares. Cualquiera de estos factores puede sin duda afectar la eficacia global del procedimiento. Otra limitación de esta estrategia es que puede no ser tan exitosa en áreas en las cuales no se dispone de un sistema computarizado de registro de la información. Por su parte, puede ser necesario que los profesionales reciban algún entrenamiento para llevar adelante el proceso adecuadamente y sin pérdida de tiempo. La metodología sólo parece ocasionar ansiedad transitoria en familias de riesgo alto. El estudio describe los pasos iniciales en un proceso de rastreo en cascada destinado a identificar sujetos con riesgo alto de presentar cáncer colorrectal. La investigación futura deberá establecer la viabilidad y la relación costo-eficacia de este abordaje en el ámbito de la medicina primaria. En caso de confirmarse su utilidad, podría aplicarse a otras patologías potencialmente hereditarias, concluyen los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál fue el rendimiento del abordaje en cascada a partir de la identificación de casos en los registros de los médicos generales como procedimiento de rastreo de familias de riesgo de presentar cáncer colorrectal?

- A. 10%
- B. 4.4%
- C. 3.2%
- D. 28%

[Respuesta Correcta](#)

IDENTIFICAN NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Lille, Francia

Se espera que la valoración de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular en combinación con nuevos elementos emergentes de riesgo permita una mejor clasificación del perfil del paciente y, por lo tanto, un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico.

Circulation 109(3):15-19, Jun 2004

Autores:

Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Département de Recherche sur les Lipoprotéines et L'Athérosclérose, Institut Pasteur de Lille, Francia

Título original:

[New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment]

Título en castellano:

Nuevos Factores de Riesgo de Aterosclerosis para la Evaluación Global del Paciente

Durante la última década se han producido cambios sustanciales en la valoración de los factores de riesgo cardiovascular. Se ha comprendido que su sumatoria –el perfil global de riesgo– tiene mayor valor predictivo que cada uno de los componentes por separado. Además, se han identificado nuevos elementos predictivos de enfermedad cardiovascular. En esta revisión, los autores resumen las pruebas disponibles para cada uno de ellos. En algunos casos, aún existe controversia en términos de la inclusión o no de un individuo en el momento de calcular el perfil de riesgo a largo plazo. Por ejemplo, la escala de valoración Framingham adoptada por el *US National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III –ATP III [2002])*, utiliza los factores de riesgo tradicionales; entre ellos, edad, sexo, colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y alta densidad (HDLc), hipertensión sistólica y tabaquismo. En cambio, el puntaje más reciente establecido por el *Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM [2002])* identifica 8 variables de riesgo: edad, LDLc, tabaquismo, HDLc, presión arterial sistólica, antecedente familiar de infarto de miocardio prematuro, diabetes e hipertrigliceridemia. No obstante la falta de coincidencia, es necesario seguir teniendo en cuenta el surgimiento de nuevos factores de riesgo que permitan mejorar la predicción futura de riesgo y determinar el tratamiento óptimo para cada paciente.

Factores de riesgo metabólicos

Diabetes, intolerancia a la glucosa (IG) e hiperglucemia en ayunas

Diversos estudios epidemiológicos mostraron que los pacientes con diabetes e IG tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria. En los primeros 20 años del estudio Framingham, la incidencia de enfermedad cardiovascular en hombres con diabetes fue 2 veces mayor respecto de los que no presentaban esta enfermedad; en mujeres fue 3 veces más alta. Los datos de esta investigación confirmaron que la hiperglucemia prolongada aumenta el riesgo de microalbuminuria. Esta alteración y la isquemia de miocardio silenciosa tuvieron un claro valor predictivo de futuros eventos cardiovasculares en pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2. El *Framingham Offspring Study* evaluó las consecuencias de las alteraciones metabólicas en 325 individuos de 31 a 73 años. El 11.2% presentaba IG; el 9.9%, diabetes; y el 14.5%, resistencia a la insulina. En comparación con los individuos con tolerancia normal a la glucosa, los participantes con IG o con diabetes presentaron probabilidad mucho mayor de padecer aterosclerosis coronaria subclínica, si se tiene en cuenta el puntaje de calcio en el lecho coronario en la tomografía por emisión de electrones. El NCEP refiere que la diabetes es un equivalente de riesgo de enfermedad cardiovascular, adjudicándole el mismo riesgo a 10 años que a la patología cardíaca establecida. En estos individuos se recomienda disminuir el LDLc y el colesterol total, del mismo modo que en personas con enfermedad cardiovascular. *Síndrome metabólico* Según los criterios del NCEP, se considera síndrome metabólico a la presencia de 3 o más de los siguientes criterios: hipertrigliceridemia igual o por encima de los 150 mg/dl; HDLc por debajo de 40 mg/dl en hombres y de los 50 mg/dl en mujeres; hiperglucemia en ayunas (igual o superior a los 110 mg/dl), hipertensión (igual o superior a 130/85 mm Hg); e incremento de la circunferencia de cintura (más de 102 cm en mujeres y 88 cm en varones). Independientemente de la definición que se utilice, se considera que la presencia del síndrome metabólico aumenta el riesgo cardiovascular para cualquier nivel de LDLc. La hipertrigliceridemia y la baja concentración de HDLc es el patrón característico del síndrome metabólico que, además, tienen una estrecha relación con resistencia a la insulina. Sus consecuencias cardiovasculares desfavorables son mayores en mujeres que en varones. La leptina es una proteína que interviene en el metabolismo de las grasas y que se correlaciona estrechamente con la resistencia a la insulina y con otros marcadores del síndrome, independientemente de la adiposidad. Se ha propuesto recientemente que los niveles elevados de leptina constituyen un factor independiente de riesgo cardiovascular.

Factores de riesgo lipídicos

Triglicéridos

Un metaanálisis de 17 estudios prospectivos halló que la hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular. Datos del estudio PROCAM mostraron una relación significativa entre la hipertrigliceridemia y el riesgo cardíaco, independientemente de los niveles de LDLc o HDLc. Ningún trabajo prospectivo controlado demostró los beneficios con el descenso aislado de los triglicéridos, lo cual probablemente se deba a que las drogas disponibles también afectan otras fracciones de lípidos o lipoproteínas. Aunque la escala de puntuación del PROCAM considera a los triglicéridos como un factor independiente de riesgo, las guías del NCEP ATP III no lo hacen, aunque lo ponen de relieve en mayor medida que las del ATP II.

Lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos

Comprenden una gran variedad de partículas de lipoproteínas nativas y metabólicamente modificadas. La capacidad de entrar en el área subíntima de la vasculatura está inversamente relacionada con el tamaño de la partícula de lípidos. Mientras que los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL [*very-low-density lipoprotein*]) grandes no pueden atravesar la capa endotelial, las partículas de VLDL más pequeñas, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL [*intermediate-density lipoprotein*]) y las LDL pueden pasar al espacio subíntimo. Se ha observado una relación directa entre VLDL (pequeñas) / IDL y aterogénesis. Las lipoproteínas remanentes derivadas de los quilomicrones y las VLDL también promueven aterogénesis. Las VLDL y la apolipoproteína (Apo) C-III en las VLDL y LDL predicen de modo más confiable el riesgo cardiovascular respecto del nivel de triglicéridos. *Lipoproteína(a)* La lipoproteína(a) [Lp(a)] se forma por la unión de una lipoproteína estructuralmente similar a la LDL en su composición proteica y lipídica a una apolipoproteína(a) rica en carbohidratos. Las partículas de Lp(a) contienen apo(a) y apo B. Hasta el momento, ningún estudio ha demostrado que el descenso de la Lp(a) disminuya el riesgo cardiovascular. Sin embargo, casi todas las investigaciones retrospectivas hallaron una importante asociación entre los niveles altos de Lp(a) y

la patología cardiovascular. En cambio, los resultados de estudios prospectivos fueron variables. Un metaanálisis reciente indicó que la concentración de Lp(a) en plasma es un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres. Esta conclusión fue confirmada por el *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction* (PRIME [2002]) en más de 9 000 hombres de 50 a 59 años sin patología cardiovascular al inicio del estudio. En ellos, la Lp(a) se relacionó significativamente con la aparición de enfermedad cardiovascular. La proteína aumentó especialmente el riesgo de infarto y de angina de pecho en hombres con nivel alto de LDLc.

Homocisteína

El metabolismo alterado de la homocisteína (HC) ha sido involucrado en aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Las causas de la hiperhomocisteinemia (HHC) incluyen factores genéticos, deficiencia de vitaminas, uso de ciertas drogas y alteración de la función renal. Asimismo, aparentemente hay una relación directa entre HC, tabaquismo, diabetes, obesidad e hipertensión. El mecanismo exacto por el cual los niveles elevados de HC se reflejan en el incremento del riesgo cardiovascular todavía se encuentra en discusión. Hasta la fecha, más de 80 estudios transversales, de casos y controles y de cohorte han relacionado a la HHC con riesgo cardiovascular.

Factores trombogénicos/hemostáticos

Por causas que aún no se comprenden por completo, la incidencia de enfermedad cardiovascular es mayor en Irlanda del Norte que en Francia. El estudio PRIME (2003) analizó la posible asociación entre la concentración plasmática de fibrinógeno y la actividad del factor VII con la incidencia de patología cardíaca. Los niveles de inicio de fibrinógeno fueron significativamente más altos en Belfast que en Francia, siendo también superiores en participantes de ambos países que sufrieron eventos coronarios respecto de los que no presentaron estos episodios. La relación siguió siendo significativa después del ajuste según otros factores de riesgo cardiovasculares. En cambio, no se observó una variación geográfica clara en la concentración del factor VII y no se registró relación entre este parámetro y el riesgo de eventos coronarios. Los factores tradicionales de riesgo explicaron el 25% del exceso de riesgo en Belfast en comparación con Francia, mientras que el fibrinógeno aislado fue responsable del 30%. Los hallazgos suman una prueba epidemiológica, la cual refiere que la concentración plasmática elevada de fibrinógeno constituye un factor potencial de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Proteína C-reactiva (PCR) y otros marcadores inflamatorios

La aterosclerosis constituye un estado inflamatorio crónico y las variables inflamatorias – interleuquina (IL) 6, factor de necrosis tumoral α – tienen valor predictivo de enfermedad cardiovascular en el futuro. Los estudios sugieren que la PCR tiene valor adicional respecto de los factores tradicionales de riesgo. La concentración de PCR se asocia con calcificación coronaria epicárdica subclínica en hombres y mujeres. También se encuentra elevada en pacientes que mueren súbitamente por patología coronaria grave. En un estudio (Ridker PM y colaboradores, 2000) se observó que los niveles elevados de PCR constituyen un factor de riesgo independiente de parámetros tradicionales como colesterol total, HDLc, edad, tabaquismo, índice de masa corporal y presión arterial. En individuos con dislipemia el incremento de la PCR se asocia con placas avanzadas en carótida; asimismo, la aterosclerosis carotídea de inicio precoz se relaciona con mayor espesor de la íntima y media y con elevación de los marcadores inflamatorios en suero. La *American Heart Association* propuso recientemente la determinación opcional de la PCR para la identificación de pacientes sin enfermedad cardiovascular que podrían estar expuestos a mayor riesgo que el que se estima a partir de las variables convencionales de riesgo. Este parámetro adicional podría ocasionar la realización de nuevos estudios o el agregado de otros fármacos. La concentración de metaloproteinasa de matriz 9 ha sido identificada como un nuevo elemento predictivo de riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria; no obstante, aún es necesaria información adicional. La concentración sérica elevada de IL-10 se asocia con pronóstico favorable en pacientes con síndromes coronarios agudos y PCR elevada. Los datos en su conjunto demuestran que el equilibrio entre los marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios es un determinante de importancia en la evolución de pacientes con síndromes coronarios.

Conclusión

La aterosclerosis es una patología multifactorial. La importancia de los factores tradicionales de

riesgo –edad, sexo, hipertensión, elevación del LDLc y descenso del HDLc– es indiscutible. Los estudios más recientes han comenzado a aportar información sobre la participación de otros elementos; esencialmente, remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos asociados con apo C-III, homocisteína y PCR.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles de los siguientes factores podría representar un nuevo elemento predictivo de riesgo cardiovascular?

- A. Concentración de fibrinógeno.**
- B. Hipertrigliceridemia.**
- C. Hiperhomocisteinemia.**
- D. Todos ellos.**

[Respuesta Correcta](#)

Trabajos Distinguidos, Factores de Riesgo , integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada