

Tabaquismo y otros factores de riesgo

Alberto Cordero

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica y progresiva cuyas manifestaciones clínicas, principalmente la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares, constituyen la primera causa de muerte en el mundo¹. El **tabaquismo y la obesidad** son factores de riesgo cardiovascular con una importante asociación independiente con la aterosclerosis y están implicados en todos los estadios de la enfermedad^{2,3}. Estos factores de riesgo están claramente relacionados con el estilo de vida y alimentación lo que constituye la primera diana terapéutica para el control de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial o las dislipemias (figura 1)⁴. El hábito tabáquico, la alimentación y el ejercicio físico deben ser interrogados en todos los pacientes cardiológicos, tanto en la fase aguda como crónica de su enfermedad, y emprender las medidas pertinentes que permitan mejorar el estilo de vida de los pacientes.

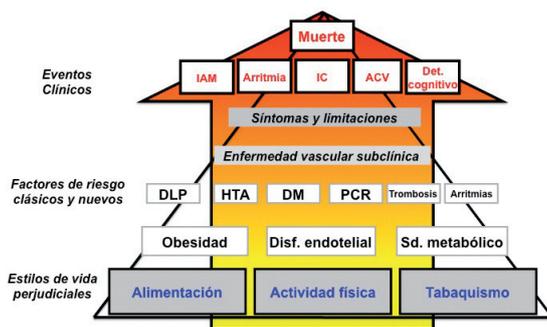


Figura 1. Esquema de los fundamentos de la enfermedad cardiovascular y su prevención.
ACV: accidente cerebrovascular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus.

TABACO

EPIDEMIOLOGIA Y RIESGO DE ENFERMEDAD

Epidemiología

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en el mundo¹ y están producidas fundamentalmente fenómenos aterotrombóticos. La aterosclerosis es una enfermedad sistémica y progresiva condicionada en su mayor parte por factores de riesgo cardiovascular³. El tabaquismo fue identificado como factor de riesgo cardiovascular desde la descripción de los primeros factores de riesgo de cardiopatía

Tabaquismo y otros factores de riesgo

Alberto Cordero

isquémica por los investigadores del estudio Framingham en el año 1961²; sin embargo, el conocimiento e investigación de sus efectos deletéreos, prevención y tratamiento ha sido mucho menor en comparación con el resto de factores de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia o la hipertensión arterial⁴.

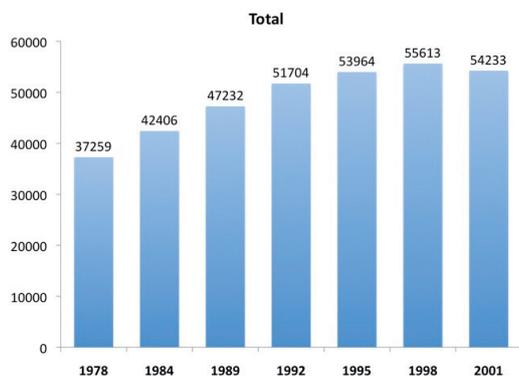


Figura 2. Evolución de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España.

La prevalencia de tabaquismo activo en la población general ha disminuido de forma progresiva en las últimas décadas en España⁵ y, de hecho, la mortalidad atribuible al tabaquismo sólo empezó a disminuir a partir del año 2001⁶ (figura 2). Según el análisis agrupado de los principales estudios poblacionales realizados en España en las últimas décadas la prevalencia de tabaquismo es del 33% en los varones y 21% en las mujeres⁷. Los datos del registro MESYAS (Metabolic Síndrome in Active Subjects) que se realizó reclutando sujetos laboralmente activos con una edad media de 42 años verificó este dato puesto que la prevalencia de tabaquismo fue del 51,4%⁸. El estudio ERICE (Ecuación de Riesgo Cardiovascular Española) incluyó todos los estudios epidemiológicos transversales realizados en España entre 1992 y 2001, analizando finalmente los datos de 19.729 sujetos, y mostró que el 35,9% de los varones y el 13% de las mujeres eran fumadores⁹.

Se estima que el tabaco produjo casi 5 millones de muertes en el año 2000, lo que supone el 12% de la mortalidad mundial estimada de ese año¹⁰. En España se produjeron 54.233 muertes atribuibles al tabaco el año 2001, lo que supuso el 15,5% de todas las muertes ocurridas en individuos de >35 años de edad⁶; la mayoría de los fallecimientos atribuibles (91%) se produjeron en los varones. Estos datos reflejan que el 27,1% de todas las muertes producidas en varones y el 2,9% en mujeres fueron debidas al tabaquismo. Además, el cáncer de pulmón, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular supusieron la mayor parte de las enfermedades que explicaron esta mortalidad. Según la estimación de los investigadores del estudio ZACARIS el 39,4% de la incidencia ajustada de enfermedad coronaria en varones en España es atribuible al tabaquismo, siendo este el segundo factor de riesgo tras el sobrepeso al que se le atribuyó el 42,5% de los casos¹¹; la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial fueron los siguientes factores de riesgo, con fracciones atribuibles del 19,4% y 15,5% respectivamente.

El estudio de Framingham estableció que por cada 10 cigarrillos consumidos diarios se producía un incremento del 18% en la mortalidad masculina y del 31% en las mujeres²; además, existe una relación lineal entre el número de cigarrillos consumidos y el riesgo cardiovascular, de manera que el riesgo relativo se aproxima a 5,5 para los episodios cardiovasculares mortales en los fumadores intensos en comparación con los no fumadores. En las mujeres fumadoras, incluidas las mujeres premenopáusicas, el riesgo de infarto de miocardio es 3 veces superior respecto al de los varones y la mortalidad tras un infarto es superior en las mujeres que fumaban. Más recientemente, el estudio INTERHEART demostró que el riesgo que tener un infarto en los fumadores es cercano al triple respecto a los no fumadores (OR: 2,87; IC 95% 2,58-3,19)¹². También se verificó la relación lineal entre el número de cigarrillos consumidos al día y el riesgo de infarto (figura 3) y se estimó un incremento del 5,6% por cada cigarrillo adicional consumido diariamente. Los exfumadores de menos de 3 años de abstinencia presentaron un riesgo intermedio de infarto entre los fumadores y los nunca fumadores (OR: 1,87; IC 95% 1,55-2,24).

Tabaquismo y otros factores de riesgo

Alberto Cordero

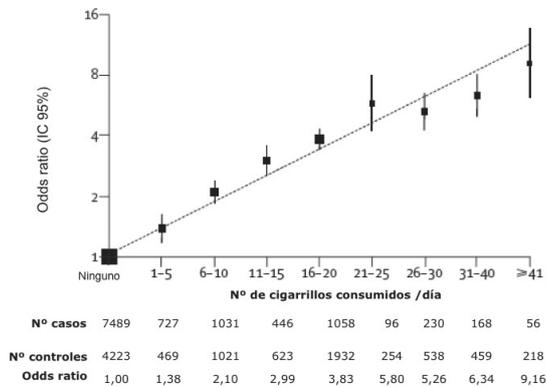


Figura 3. Riesgo de infarto agudo de miocardio en función del número de cigarrillos consumidos al día.

Pese a estos datos tan contundentes de la asociación del tabaquismo con la enfermedad cardiovascular es necesario resaltar que las **enfermedades más estrechamente ligadas al tabaquismo son las neoplasias pulmonares y la EPOC**^{6,10}. Además, la relación entre el número de cigarrillos consumidos al día y el riesgo de infarto se produce también en las enfermedades pulmonares y la mortalidad por éstas. Este dato es muy importante puesto que un informe realizado en base al Conjunto Mínimo Básico de Datos nacional y que incluyó los datos de más de 3 millones de ingresos hospitalarios ha mostrado que la patología pulmonar es la primera causa de muerte en pacientes ingresados en servicios de medicina interna, seguida de las enfermedades cardiovasculares¹³.

Por último es importante destacar que la relación lineal entre el número de cigarrillos consumidos y las **enfermedades asociadas al tabaquismo comienza con consumos tan bajos como 1 único cigarrillo al día**. Un metanálisis que evaluó específicamente **el efecto del consumo de 1-4 cigarrillos al día demostró que incluso con este hábito se observa un aumento de mortalidad en varones (OR: 1,6; IC 95% 1,3-1,9) y en las mujeres (OR: 1,5 IC 95% 1,2-1,8)**¹⁴; igualmente, se observó que el riesgo de neoplasias pulmonares y digestivas, EPOC y enfermedades cardiovasculares se encuentra elevado en los fumadores de 1-4 cigarrillos/día respecto a los que nunca han fumado. El riesgo de las principales enfermedades relacionadas con el tabaquismo, tanto ligero como común, se presenta en la tabla 1. Es importante destacar que estos datos se han extraído de dife-

Tabla 1
Riesgo de mortalidad las principales enfermedades asociadas al tabaquismo^{10,14,76}

Patología	Tabaquismo regular	Tabaquismo esporádico ó 1-4 cigarrillos/día
Cáncer de pulmón	2,44 (2,01-2,96) en varones 2,76 (2,18-3,49) en mujeres	2,79 (0,94-8,28) en varones 5,03 (1,81-13,98) en mujeres
Cáncer orofaríngeo	1,34 (1,03-1,75) en varones 1,24 (0,75-2,05) en mujeres	2,79 (0,94-8,28) en varones 5,03 (1,81-13,98) en mujeres
EPOC	1,19 (1,05-1,35) en varones 1,61 (1,37-1,89) en mujeres	1,5 en varones 1,13 en mujeres
Enfermedad cardiovascular	1,17 (1,09-1,26) en varones 1,21 (1,10-1,34) en mujeres	2,74 (2,07-3,61)
Mortalidad global	1,21 (1,16-1,26) en varones 1,33 (1,25-1,41) en mujeres	1,6 (1,3-2,1)

rentes metanálisis y por tanto no tratan de representar que el tabaquismo ligero tenga mayor riesgo para las enfermedades analizadas sino que supone en su mismo un factor de riesgo muy importante.

Tabaquismo pasivo

La exposición al humo del tabaco de los no fumadores se ha denominado **tabaquismo pasivo** o **"second hand smoking"**. Aunque algunas publicaciones cuestionaron la asociación de este tipo de exposición al humo del tabaco con un mayor riesgo cardiovascular pero el **metanálisis de Barnoya et al¹⁵ de 2005**, demostró fehacientemente que **los fumadores pasivos tienen un 31% más de riesgo de enfermedad cardiovascular** respecto a los no expuestos al humo del tabaco. Este dato se respalda por la comprobación de que **el tabaquismo pasivo induce disfunción endotelial, agregación plaquetaria, rigidez arterial, aterosclerosis precoz, stress oxidativo, inflamación y descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)**. Estos efectos asociados al tabaquismo pasivo, incluso con exposiciones tan breves como de minutos u horas, pueden llegar a ser tan intensos como el consumo crónico de tabaco. De hecho, en una muestra de adolescentes incluidos en el Tercer National Health and Nutrition Examination (NHANES III) se pudo demostrar que los fumadores pasivos tenían más características clínicas claramente diferentes de los no expuestos al tabaco ambiental, pero menos que los fumadores¹⁶.

Estudios poblacionales realizados en la última década han clarificado que la exposición al humo de tabaco es elevada en los no fumadores, especialmente en los lugares de trabajo, y este hecho aportaba un número relevante de fallecimientos por enfermedades cardiovasculares¹⁷. De hecho, el estudio realizado en la población laboral de Inglaterra estimó que **la quinta parte de las muertes por enfermedad cardiovascular atribuibles al tabaquismo pasivo se debían a la exposición al humo del tabaco en el puesto de trabajo**¹⁷. Otra forma menos estudiada de exposición al tabaco y predisposición a fumar es el entorno familiar aunque sí se ha descrito que los adolescentes empiezan a fumar más precozmente si sus padres son fumadores e, inversamente, es menos probable que fumen si ninguno de sus padres fuma. Por otra parte, otras formas de consumo de tabaco como el tabaco de mascar sí que se han asociado claramente con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular¹².

Estos datos unidos a la ausencia de sustento científico sobre los beneficios del tabaquismo han llevado a la creación y expansión de los denominados **"espacios libres de humo"**, legislación relacionada con el consumo de tabaco en lugares públicos e, incluso, los primeros controles por parte de la Food and Drugs Administration (FDA) estadounidense. La implantación nacional de **leyes antitabaco** ha constituido un hito en el campo de la prevención cardiovascular por legislar una conducta con conocido perjuicio para la salud que, además, se ha acompañado de una **reducción en la incidencia de infarto del 17% en los no fumadores**¹⁸.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEBIDOS AL TABACO

Efectos en la pared vascular

Los principales mecanismos del tabaquismo para aumentar el riesgo cardiovascular se deben al **efecto deletéreo en la pared vascular**. El endotelio normofuncionante inhibe la adhesión las plaquetas y los leucocitos a la superficie vascular y es capaz de mantener el equilibrio entre la actividad fibrinolítica y trombótica. **El tabaquismo altera la función endotelial de forma crónica pero también induce alteraciones de forma inmediata al consumo facilitando la adhesión celular y alteraciones proinflamatorias, protombóticas y prooxidativas que facilitan el proceso aterosclerótico y la inestabilización de las placas de aterosclerosis**. Concretamente, el aumento de **especies reactivas de oxígeno y la proteína C-reactiva se han postulado como dos de los mecanismos más específicamente ligados al daño endotelial inducido por el tabaquismo**. Estudios más actuales realizados con análisis de proteómica y progenómica demuestran que el tabaquismo induce modificaciones en la transcripción y expresión de la proteínas y mediadores implicados en el proceso aterosclerótico.

Alteraciones del perfil lipídico

La identificación del riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares debido a la hipercolesterolemia supuso prácticamente el inicio de la prevención cardiovascular; pero además, desde los primeros estudios se observó que **el efecto de la hipercolesterolemia era mayor en los pacientes fumadores**². En 1989 se publicó

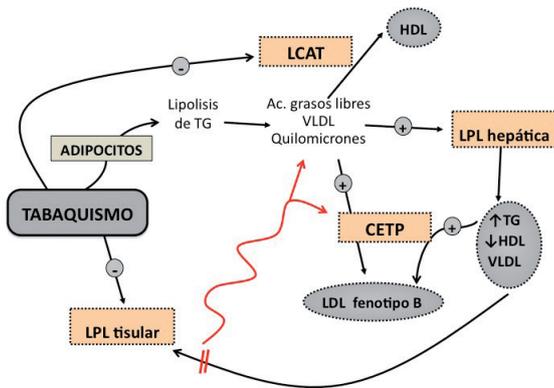


Figura 4. Principales alteraciones del metabolismo lipídico inducidas por el tabaquismo.

CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LCAT: Lecitin colesterol acil-transferasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: Lipoproteín lipasa; TG: triglicéridos.

un metanálisis que mostró que los fumadores, respecto a los no fumadores, tenían niveles séricos 3,0% superiores de colesterol total, 1,7% de lipoproteínas de baja densidad (LDL), 9,1% de triglicéridos y 10,4% de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) además de niveles 5,7% inferiores de HDL y 4,2% de apolipoproteína A¹⁹. La alteración más específicamente ligada al tabaquismo parece ser la reducción de los niveles séricos de HDL y, de hecho, se considera uno de los principales determinantes de los niveles bajos de HDL, junto a la diabetes, la resistencia insulínica y la dieta rica en ácidos grasos. En un análisis de los componentes del síndrome metabólico entre los adolescentes incluidos en el Tercer National Health and Nutrition Examination (NHANES III) se observó que cuanto mayor era la exposición al tabaquismo mayor era la prevalencia de HDL bajo e hipertrigliceridemia¹⁶.

El tabaquismo induce alteraciones del metabolismo adipocitario modificando su capacidad de almacenamiento de triglicéridos e induciendo la lipólisis y la termogénesis; estos fenómenos desencadenan la liberación de ácidos grasos libres, triglicéridos y VLDL a la circulación lo cual induce modificación del metabolismo lipídicos a nivel hepático y tisular que conducen finalmente a niveles séricos bajos de HDL y elevados de triglicéridos²⁰ (figura 4). De las 3 enzimas principalmente implicadas en el metabolismo de las HDL, que son la lecitín colesterol acil-transferasa (LCAT), la lipoproteín lipasa (LPL) y la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), se ha demostrado que el tabaquismo induce modificaciones en la función de las 2 primeras aunque las alteraciones del metabolismo lipídico inducidas por el tabaquismo no están completamente definidas²⁰.

El tabaquismo parece tener un efecto especialmente deletéreo por su inducir un efecto diferencial sobre la LPL: 1) activación a nivel hepático lo que cual induciría mayor síntesis de VLDL y LDL ricas en triglicéridos que son las más densas y pequeñas y; 2) inhibición a nivel muscular que resultaría en una menor eliminación de estas lipoproteínas del torrente sanguíneo²⁰. Independientemente de estos efectos, si que es bien conocido que el aumento de ácidos grasos circulantes y triglicéridos induce la actividad de la CETP que esterifica los ésteres de colesterol y transfiere estas lipoproteínas a las VLDL y las LDL generando partículas más densas, denominadas fenotipo B, que tienen un elevado poder aterogénico.

Por último, otro de los mecanismos que inducen niveles bajos de HDL en los sujetos fumadores potente inhibición de la actividad de la LCAT que es una de las principales proteínas implicadas en la transferencia de ésteres de colesterol hacia las lipoproteínas ricas en Apo-A, que son fundamentalmente las HDL²⁰.

Resistencia insulínica

Las alteraciones del metabolismo lipídico inducidas por el tabaquismo son bastante superponibles a las descritas en situaciones de disminución de la sensibilidad tisular a la insulina. Se ha observado que el tabaquismo disminuye la sensibilidad tisular a la insulina y este hecho se ha relacionado con mayor actividad de la LPL hepática y una afectación más extensa de la pared vascular. Es importante destacar que este aumento de la resistencia insulínica se observa de incluso a pesar de que los fumadores tienen menor peso e índice de masa corporal que son debidos al aumento de la termogénesis adipocitaria, como se ha descrito en párrafos previos^{16,20}.

Alteraciones pulmonares

El tabaquismo es el principal factor etiopatogénico de la EPOC. Los mecanismos de daño celular a nivel pulmonar son múltiples y, en cierto modo, equiparables a los descritos en la pared vascular: activación de enzimas degradadoras derivadas de células inflamatorias como los neutrófilos y monocitos, inducción de stress oxidativo y aumento de la inflamación local. La EPOC puede inducir hipoxemia y por tanto disminución de la reducción del aporte de oxígeno a los tejidos que puede desencadenar isquemia miocárdica aguda y crónica, insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular. Además, desde el punto de vista de la cardiología, la EPOC supone un importante factor de mal pronóstico para los pacientes con enfermedad cardiovascular, especialmente en las formas de EPOC severo.

Además de estos mecanismos fisiopatológicos, se ha descrito que los fumadores realizan una dieta menos saludable y menos ejercicio físico reflejando la complejidad del abordaje de la prevención cardiovascular en estos sujetos. Todos estos efectos explican en gran parte el hecho de el tabaquismo activo o pasado sea tan prevalente en los pacientes con enfermedad cardiovascular y, que además, presenten una elevada comorbilidad extracardiaca incluso a edades tempranas (figura 5).

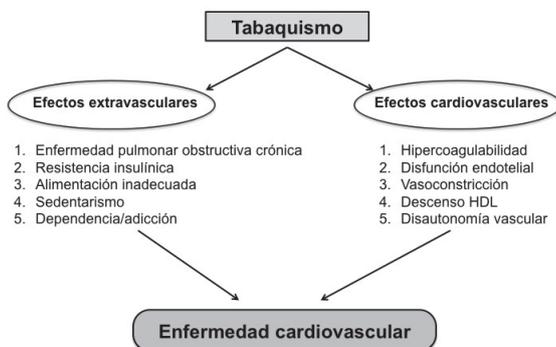


Figura 5. Principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la enfermedad cardiovascular atribuible al tabaquismo.

IMPLICACIONES CLINICAS DEL TABAQUISMO EN CARDIOLOGÍA

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo más prevalentes en pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo (SCA) y su prevalencia suele encontrarse entre el 30 y 50%^{21,22}. El análisis comparativo de los principales registros de síndrome coronario agudo en España ha mostrado que la prevalencia de tabaquismo de los pacientes con infarto aumentó de forma significativa entre 1995 y 2000 del 37,6% al 44,1% pero descendió nuevamente en 2005 al 41,0%²³. Estos datos coinciden con el análisis del registro nacional de Suecia, realizado en todos los hospitales con unidad coronaria, que muestra que entre 1996 y 2004 la prevalencia de fumadores en los pacientes con SCA con elevación del segmento ST ha aumentado del 29,2% al 32,4% y del 21,5% al 23,5% en el SCA sin elevación del segmento ST. Por otra parte, los registros suelen presentar porcentajes de exfumadores del 20-40%^{3,21} pero el tabaquismo globalmente está relacionado con la mayoría de pacientes con SCA.

Cerca del 85% de los pacientes que presentan un SCA abandonan el tabaquismo en el primer año y existe un porcentaje de pacientes que continúa fumando²⁴⁻²⁶. La mortalidad a los 5 años tras un infarto de miocardio es del 12-21% en los que abandonan completamente el tabaquismo frente al 22-47% en pacientes que continúan fumando²⁷. En pacientes con cardiopatía isquémica que dejan de fumar se aprecia un descenso de la incidencia de acontecimientos coronarios y una disminución de la sintomatología de la enfermedad arteriosclerótica de tal forma que el abandono del tabaco tras un episodio coronario conduce a una reducción de la mortalidad del 38% y del 43% de episodios coronarios no fatales respecto a los de los que siguen fumando²⁸.

Tabaquismo y otros factores de riesgo

Alberto Cordero

Incluso en los primeros meses tras un SCA se observa una reducción significativa de la mortalidad y eventos cardiovasculares en los pacientes que consiguen el completo abandono del tabaquismo añadido al resto de medidas de prevención secundaria²⁹. Además, la abstinencia completa del tabaquismo²⁵ y los consejos dirigidos antes del alta consiguen mejorías efectivas en la supervivencia tras estos eventos.

Sin embargo, los registros y ensayos clínicos nacionales e internacionales coinciden en que **entre el 12% y el 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable continúan fumando**. Estos datos reflejan por una parte el elevado grado de dependencia que genera este hábito pero también la falta de concienciación y abordaje por parte de los especialistas implicados³⁰. De hecho, el EUROASPIRE III (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) que es el tercer registro de pacientes con cardiopatía isquémica crónica realizado por la Sociedad Europea de Cardiología y se publicó en 2009 mostró que el **18,2% de los pacientes incluidos afirmaban seguir fumando**³¹; además, este porcentaje se mantiene en comparación con los datos del primer registro (20,3% en 1995-96) y el segundo (21,2% en 1999-2000). Es importante reseñar que esta publicación se acompañó de un editorial cuyo título alentaba a los cardiólogos a ser menos pasivos respecto al abandono del tabaquismo.

En una de las primeras revisiones que se realizaron analizando el efecto del abandono del tabaquismo en pacientes con enfermedad coronaria establecida, publicada en 1999, **se observó una reducción del 41% (OR: 0,59; IC 95% 0,53-0,66)** en la mortalidad asociada al cese del tabaquismo²⁸. Un metanálisis publicado tan solo un año después concluyó que el abandono del tabaquismo tras un infarto conducía a una **reducción de la mortalidad del 56% (OR: 0,54; IC 95% 0,46-0,62)** (figura 6)²⁷. El valor numérico de estas dos publicaciones deben ser considerados con **cierta cautela** porque incluyeron todos los estudios publicados hasta la fecha que especificaban la incidencia de eventos en todos los pacientes en función de su hábito tabáquico pero esto llevó a la inclusión de estudios realizados incluso a finales de los años 70 donde el tratamiento del infarto era muy distinto a los estudios de la década de los 90; **sin embargo, la clara superioridad en el beneficio obtenido con el abandono del tabaquismo sí debe aceptarse como un resultado irrefutable**.

Más recientemente se observó en una serie de pacientes postinfarto seguidos durante 2 años que el abandono del tabaquismo condujo a una **reducción del 77% en la mortalidad y en 44% los reingresos hospitalarios por patología cardíaca**²⁵. Incluso un subanálisis del estudio OASIS 5 demostró que el abandono del tabaquismo tras un SCA se asoció a una reducción significativa de la mortalidad en el primer mes tras el alta (OR: 0,57; IC 95% 0,36-0,89)²⁹; además, el abandono del tabaquismo tuvo un efecto beneficioso aditivo, en términos de mortalidad y complicaciones cardiovascular mayores, al aumento de ejercicio físico y mejoría de la dieta. Estos estudios confirmarían en series contemporáneas de pacientes el beneficio del abandono del tabaquismo observado en estudios mucho anteriores.

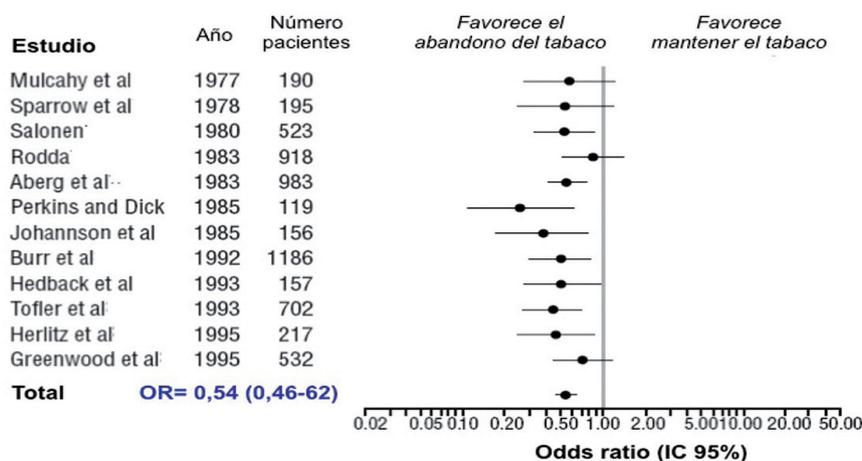


Figura 6. Resultados del metanálisis que analizó el beneficio del abandono del tabaco tras un infarto de miocardio²⁴.

Exfumadores y "paradoja del tabaquismo"

Diferentes estudios han observado que los fumadores activos que ingresan por un síndrome coronario agudo (SCA) presentan mejor pronóstico que los no fumadores en términos de mortalidad y complicaciones hospitalarias, la denominada "paradoja del tabaquismo"³²⁻³⁶. Este hecho se ha atribuido principalmente a que los fumadores activos tienen una edad significativamente menor, se le realiza reperfusión y revascularización coronaria más frecuentemente y reciben más tratamientos durante el ingreso^{32,35}. Los datos del registro TABARCA, realizado en España, demostraron que los pacientes exfumadores presentaban mayor edad media y enfermedad cardiovascular previa y estas dos características explicaban la mayor tasa de complicaciones hospitalarias durante el síndrome coronario agudo³⁷; además, se observó que los pacientes fumadores presentaban las mismas características que el resto salvo por una edad media 12 años inferior.

Por otra parte, los estudios que han realizado seguimiento a largo plazo demuestran que tras un síndrome coronario agudo los pacientes fumadores tienen peor evolución pero las diferencias empiezan a parecer a partir de los 3-4 años tras el evento^{38,39}. Además, muchos de estos estudios compararon la incidencia de complicaciones y mortalidad en la fase aguda de los fumadores respecto a la resto de pacientes, incluyendo a los exfumadores sin definir el tiempo de abandono del tabaco o definidos de forma arbitraria por 1 mes, 4 meses o 12 meses de abstinencia al tabaco. Los pacientes exfumadores tienen una elevada tasa de complicaciones y gran parte del riesgo de infarto es todavía atribuible al tabaquismo¹² por lo que los resultados de estos estudios ha arrojado una visión sesgada del riesgo real del tabaquismo en el síndrome coronario agudo.

El momento en que el riesgo de enfermedad cardiovascular atribuible al tabaquismo desaparece y por tanto los exfumadores empiezan a tener el mismo riesgo que los no fumadores no parece bien definido. El estudio INTERHEART demostró que los exfumadores presentaron un riesgo residual que se mantuvo por lo menos 20 años después del abandono del tabaquismo independientemente de la cantidad de cigarrillos consumidos¹². Ciertamente, los estudios que han realizado seguimientos a largo plazo han demostrado que las alteraciones del perfil lipídico se normalizan en los primeros meses²⁰, la disfunción endotelial puede mejorar significativamente transcurridos 6 meses⁴⁰ pero algunas alteraciones hematológicas puede precisar hasta 5 años para normalizarse. Además, algunas de las alteraciones pueden no ser reversibles y condicionar comorbilidades con importantes implicaciones en el pronóstico cardiovascular y vital de los exfumadores.

Otras implicaciones cardiovasculares

El tabaco se ha identificado como un factor de riesgo de muerte súbita. El 75% de los casos de muerte súbita debido a trombosis coronaria se produce en sujetos fumadores y, además, el tabaco tiene un importante papel proarritmagénico⁴¹. Igualmente, los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria que siguen fumando presentan un incremento ajustado del 75% en la mortalidad de origen cardíaco, así como una mayor necesidad de nueva revascularización³⁹.

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular hemorrágico y trombótico, con un riesgo entre 1,4 y 5,7 veces más elevado que las personas que nunca han fumado; al igual que en el resto de enfermedades asociadas al tabaquismo, la magnitud de este efecto es directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos fumados. Se ha demostrado que el tabaco por sí solo reduce la perfusión cerebral y acelera el proceso natural de envejecimiento vascular asociado a la edad. Parte de esta asociación podría deberse al riesgo aumentado de presentar fibrilación auricular, que se ha descrito en los pacientes fumadores. El seguimiento a 7 años del estudio Rotterdam demostró que los fumadores tenían un 50% más de riesgo de desarrollar fibrilación auricular respecto a los nunca fumadores (RR 1,51; IC 95% 1,07-2,12)⁴²; incluso, los exfumadores presentaron un riesgo superior comparados con los nunca fumadores (RR 1,49; IC 95% 1,14-1,97).

El tabaquismo aumenta el riesgo de arteriopatía periférica en 2 a 5 veces y el tabaco se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad vascular periférica^{22,43}. El tabaquismo se asocia a aterosclerosis extensa de la aorta y aumenta las tasas de mortalidad por rotura de aneurisma aórtico torácico y abdominal⁴³. La interrupción del tabaquismo conduce a una reducción en la mortalidad por aneurisma en torno al 50%.

El tabaquismo amplifica el efecto de los demás factores de riesgo cardiovascular acelerando el desarrollo de aterosclerosis e influyendo en la precipitación del síndrome coronario agudo^{3,44}. De hecho, el estudio Fra-

mingham demostró que el riesgo de complicaciones coronarias aumentaba hasta 4 veces cuando aparecía de forma conjunta el hábito tabáquico con la hipertensión arterial y de 6 veces si coexistían dislipemia y hábito tabáquico²; la presencia simultánea de hipertensión y dislipemia aumentó 6 veces el riesgo cardiovascular en los sujetos fumadores.

ABORDAJE DEL TABAQUISMO DESDE CARDIOLOGÍA

Un elevado porcentaje de pacientes abandonan el tabaquismo tras el debut de la enfermedad cardiovascular aunque existe un grupo de pacientes que continúan fumando y precisan especial dedicación por parte de los profesionales de la medicina en el apoyo para cesar este hábito por el elevado riesgo de reinfarto o muerte durante los 10 años siguientes^{27,28}. Los programas y la educación dirigidos a los pacientes que han sufrido un infarto han demostrado una alta eficacia para el abandono del tabaquismo y reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares posteriores. En todos los pacientes, especialmente en los que tienen cardiopatía isquémica, se debe de ofrecer un especial soporte de prevención secundaria; tanto la pareja como la familia del paciente deben de estar implicados en el proceso, informándoles y alentando a que colaboren con el paciente. Más aún, durante el seguimiento debe controlarse a todos los pacientes que fumaron en el pasado debido a que las recaídas son frecuentes ofreciéndoles, igualmente, tanto apoyo psicológico como farmacológico si se comprobase una recaída en el tabaco.

El abordaje del abandono del tabaquismo por parte de los profesionales de la salud puede realizarse esquemáticamente siguiendo la norma del ABC: A) "Asking": preguntar al paciente si quiere dejar de fumar; B) "Brief advice": consejo breve sobre el beneficio del abandono del tabaco; C) "Consueing support": apoyo individualizado según las características del paciente, dependencia y situaciones peculiares⁴⁵. Las principales estrategias de apoyo para abandonar el tabaquismo se presentan en la tabla 2 y pueden dividirse en medidas farmacológicas o no. Un metanálisis publicado en 2009 demuestra que en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida el consejo estándar no conduce de forma significativa al abandono completo del tabaquismo⁴⁶; sin embargo, cuando se realiza un apoyo conductual con llamadas telefónicas, terapia individualizada o grupal sí que se observa una tasa significativamente superior de abandono del tabaquismo. De hecho, aunque no existe una indicación clara ni especificaciones definitivas en guías de práctica clínica actualmente se recomienda utilizar terapia farmacológica para el abandono del tabaquismo en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, EPOC u otras enfermedades pulmonares^{45,47}. Por otra parte es preciso destacar que ninguna estrategia farmacológica ha sido probada, ni por tanto aprobada hasta el momento, en la fase hospitalaria del SCA ni en el embarazo.

Tabla 2
 Principales estrategias para el abandono del tabaco

Medidas no farmacológicas
<ol style="list-style-type: none"> Consejo estándar: recomendaciones habituales e información del riesgo asociado al tabaquismo tras un primer evento cardiovascular. Apoyo conductual: puede realizarse con soporte telefónico, consejo individualizado o terapia de grupo.
Terapia farmacológica
<ol style="list-style-type: none"> Terapia de sustitución con nicotina: aporte de nicotina en forma de parches, chicles, inhaladores, nebulizaciones o comprimidos sublinguales. Bupropion (Zyntabac®): inhibidor de la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina. Nortriptilina: antidepresivo tricíclico que inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. Vareniclina (Champix®): agonista parcial específico del receptor neuronal de nicotina $\alpha_4\beta_2$.

A la hora del seguimiento del paciente que está en la fase de abandono del tabaquismo es importante tener en cuenta que la aparición de los síntomas del denominado "síndrome de abstinencia" son muy frecuentes y suelen consistir en irritabilidad, depresión, dificultad de concentración, agitación, insomnio, impaciencia, aumento del apetito, reducción de la frecuencia cardiaca, cierto deterioro funcional o ganancia ponderal⁴⁵. Las terapias farmacológicas consiguen mitigar gran parte de estos síntomas, especialmente la ganancia ponderal, aunque algunos pueden incluso exacerbarse y deben ser valorados con precaución puesto que pueden suponer efectos secundarios de la estrategia escogida.

Es importante destacar que la **motivación personal** es uno de los principales predictores de abandono del tabaquismo. En un estudio randomizado realizado por el equipo médico de un empresa, que compensaba económicamente el abandono del tabaquismo, se observó que el haber decidido abandonar completamente el tabaco era uno de los principales predictores para conseguir el abandono del tabaco⁴⁸. Igualmente, se observó mayor tasas de abstinencia en los sujetos con mejor salud percibida, los que habían tenido intentos previos de abandono y los que no consumían <2 paquetes de cigarrillos al día. Debe destacarse que el grado de dependencia, valorado por la escala de Fagerström, no predijo la abstinencia al tabaquismo.

En pacientes postinfarto se ha descrito que los principales predictores de abandono completo del tabaquismo son el hecho de ser referidos a unidades de rehabilitación cardiaca y prevención secundaria y el consejo dirigido e individualizado antes del alta. Además, la presencia de síntomas de depresión se ha asociado a menor tasa de abstinencia al tabaquismo.

Terapia farmacológica

La terapia de sustitución con nicotina (TSN) fue la primera estrategia farmacológica empleada para el abandono del tabaco y consiste en **aportar nicotina de forma controlada** (figura 7). Las diferentes formas de TSN tienen ventajas e inconvenientes por su forma de administración y aunque parece que la eficacia para el abandono del tabaco es similar en todas ellas, la mejor tolerancia de **los parches transdérmicos haría que esta forma de TSN sea la que consiga mayor tasa de abandono del tabaquismo**.

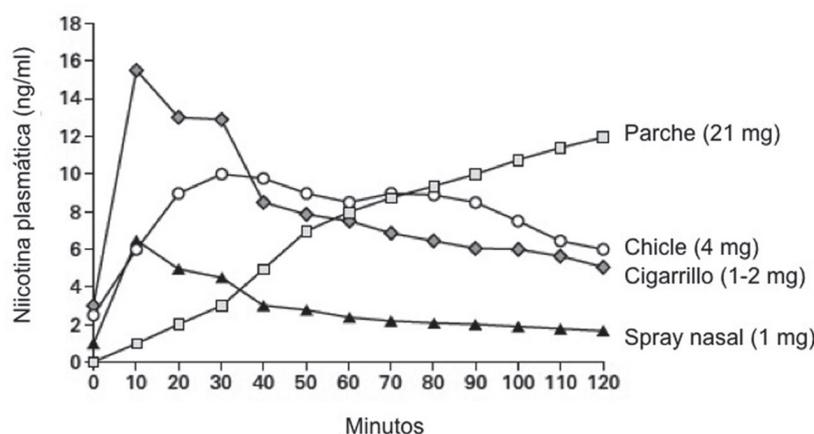


Figura 7. Concentración sérica alcanzada con diferentes presentaciones de terapia sustitutiva con nicotina.

Bupropion es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina aunque sus mecanismos de acción no están completamente descritos. Inicialmente fue comercializado como un antidepresivo y desde 1997 aprobado como terapia antitabaco por la FDA, con la presentación farmacológica de comprimidos de 150 mg de liberación retardada. Estudios randomizados han demostrado que su eficacia para el abandono del tabaquismo es superior a la TSN pero su principal limitación son los **efectos secundarios**: **insomnio** hasta en el 30-40% de los pacientes, **náuseas** (20%) y **sequedad de boca** (10%)^{45,47}. En un estudio

Tabaquismo y otros factores de riesgo

Alberto Cordero

de pacientes con enfermedad cardiovascular que fueron randomizados a terapia intensiva integrada en una unidad multidisciplinar o terapia estándar para el abandono del tabaquismo se utilizó bupropion como única terapia farmacológica añadida al apoyo conductual y se observó un aumento significativo del abandono del tabaquismo a favor de la estrategia intensiva²⁵. Además, el número necesario para tratar y reducir un fallecimiento fueron 11 enfermos lo que traduce una elevada eficiencia de la estrategia combinada de bupropion añadida al apoyo conductual.

Nortriptilina es un antidepresivo tricíclico que inhibe la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina. Es el único antidepresivo recomendado como apoyo en la abstinencia del tabaquismo pero está contraindicado en pacientes con infarto de miocardio previo o arritmias lo que hace que se considere un **fármaco de segunda línea**⁴⁵.

Vareniclina ha sido la última estrategia farmacológica aceptada por la FDA como terapia antitabaco y es un **agonista parcial específico del receptor neuronal de nicotina $\alpha 4\beta 2$** . Vareniclina ha demostrado ser superior que la TSN y bupropion en el abandono en conseguir abstinencias prolongadas del tabaquismo. El principal respaldo de esta molécula en el campo de la enfermedad cardiovascular ha sido la publicación un estudio randomizado de vareniclina frente a placebo que incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica 50%, arteriopatía periférica 23%, insuficiencia cardiaca 10%, accidente cerebrovascular previo 10%)⁴⁹. El seguimiento demostró mayor tasa de abstinencia tabáquica en la rama de vareniclina tanto en el tercer mes (47% frente a 13,9%; $p < 0,0001$) como al año (19,2% frente a 7,2%; $p < 0,0001$). Los únicos efectos secundarios que fueron significativamente más frecuentes en la rama de tratamiento activo frente a placebo fueron las náuseas (29,5% frente a 9,6%) y el insomnio (11,9% frente a 6,6%). **En 2011 se publicó un metanálisis que cuestionaba la seguridad de vareniclina en pacientes con cardiopatía isquémica, especialmente por el aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio⁵⁰; sin embargo, un metanálisis posterior, más exhaustivo y mejor elaborado, contradujo estos resultados⁵¹**. Este aspecto no parece estar completamente resuelto en el momento actual aunque vareniclina sigue considerándose una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes con cardiopatía isquémica.

OBESIDAD Y SEDENTARISMO

EPIDEMIOLOGÍA

Los cambios socioculturales vividos en las últimas décadas han provocado un descenso en la actividad física e importantes cambios en la alimentación que han llevado al aumento progresivo del sobrepeso y la obesidad. El informe de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO)⁵² demostró que en el año 2000 la obesidad afectaba al 14,5% de la población española y que la prevalencia era ligeramente superior en las mujeres (17,75%) respecto a los varones (13,39%). El ya mencionado análisis agrupado de estudios poblacionales de España mostró que prevalencia de obesidad era del 29% en ambos sexos⁷. En la población laboral incluida en el registro MESYAS se observó, además, que la prevalencia de sobrepeso y obesidad aumenta de forma paralela a la edad de tal forma que entre los trabajadores <40 años el 59% tiene un índice de masa corporal (IMC) <25 kg/m² mientras que este porcentaje disminuye al 20% en los de tienen >51 años de edad⁵³. Estos datos ganan mayor relevancia todavía si se tiene en cuenta los resultados de algunas estimaciones poblacionales que han demostrado que el **sobrepeso y la obesidad son los principales determinantes de enfermedad coronaria en los varones españoles¹¹**.

Los efectos perjudiciales de la obesidad son mayores en los sujetos más jóvenes, por lo que su efecto sobre la mortalidad se traduce en menor expectativa de vida y en aumento en los años potenciales de vida perdidos. De hecho, en la Encuesta Nacional de Salud Española de 1993⁵⁴ la asociación del sobrepeso y la obesidad con los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares era mucho mayor en los menores de 55 años, tanto en varones como en mujeres. Más aún, por encima de esta edad el sobrepeso no se asoció con la presencia de HTA, DM ni ninguna complicación cardiovascular, aunque sí lo hizo la obesidad.

FISIOPATOLOGÍA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A LA OBESIDAD

Adipoquinas

La obesidad potencia la aparición de la mayoría de los factores de riesgo⁵³. El sobrepeso y la obesidad suponen un exceso de tejido adiposo que, lejos de ser un conjunto de células inertes, es capaz de producir un número elevado de moléculas, llamadas **adipoquinas**. Por otra parte, el exceso de tejido adiposo reduce la sensibilidad tisular a la insulina lo que induce alteraciones del metabolismo hepático, tisular y adipocitario que explican la aparición de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión arterial y HDL bajo. Estos dos mecanismos, la **liberación de adipoquinas y la resistencia insulínica**, son los más implicados en la enfermedad cardiovascular asociada a la obesidad y el sedentarismo.

Tabla 3
 Principales adipoquinas y efectos sobre el riesgo cardiovascular

Adipoquina	Efecto
Leptina	↑= exceso de tejido adiposo
Adiponectina	↑: protección vascular ↓: desarrollo de hipertensión arterial, calcificación vascular e inestabilización de placas
Resistina	↑= estado proinflamatorio sistémico y vascular
TNF α	↑= estado proinflamatorio y resistencia insulínica

Las adipoquinas más estudiadas se presentan en la tabla 3. Los **niveles bajos de adiponectina** se han relacionado claramente con la incidencia de **hipertensión arterial**⁵⁵ aunque su asociación con la enfermedad cardiovascular no está claramente establecida. Un estudio prospectivo y metanálisis de la literatura relacionada concluyó que el impacto de los niveles bajos de adiponectina en la enfermedad cardiovascular se explica fundamentalmente por la presencia del resto de factores de riesgo cardiovascular⁵⁶; sin embargo, otros estudios han observado una asociación independiente entre los niveles bajos de adiponectina y la progresión de la aterosclerosis⁵⁷ o los SCA⁵⁸. **Los niveles bajos de adiponectina se asocian a mayor calcificación vascular⁵⁷ y, por el contrario, los valores elevados se han relacionado con mayor protección vascular mediada por el metabolismo del óxido nítrico⁵⁹.**

La **leptina** fue una de las primeras adipoquinas descritas y se ha postulado como un marcador de exceso de tejido adiposo⁶⁰. Su implicación en la enfermedad cardiovascular no parece ser tan directa como la adiponectina aunque sí **se han descrito importantes relaciones con el sistema nervioso autónomo simpático**. En un estudio que evaluó el efecto de la pérdida de peso mediante liposucción se observó que el cambio más relevante era la reducción de los niveles de leptina, lo cual se atribuyó a la reducción de tejido adiposo y del perímetro abdominal⁶¹. La **resistina parece tener una clara relación con el estado proinflamatorio** de los pacientes con obesidad y algunos de los procesos inflamatorios de la pared vascular relacionados con la inestabilización de las placas ateroscleróticas. Otras adiponectinas, como el factor de necrosis tumoral- α , la interleuquina 6, interleuquina 1, retinol-binding protein o el factor activador del plaminógeno, se han relacionado con las alteraciones metabólicas inducidas por el exceso de tejido adiposo⁶⁰.

Factores de riesgo cardiovascular clásicos

Las **adipoquinas son una explicación plausible para la estrecha asociación entre la obesidad y la enfermedad cardiovascular**; sin embargo, es importante destacar que el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular clásicos es la principal explicación para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. **El exceso de tejido adiposo, especialmente de distribución intra-abdominal, induce resistencia insulínica lo que induce lipólisis y liberación de triglicéridos y ácidos grasos libres a la circulación, de forma similar a lo descrito anteriormente**

con el **tabaquismo** (figura 8). Los ácidos grasos libres aumentan la actividad de la lipoproteín-lipasa hepática y esto induce la liberación de VLDL y triglicéridos al mismo tiempo que se reduce la producción hepática de HDL. La hipertrigliceridemia y las VLDL activan la CETP que genera partículas de LDL más pequeñas y densas además de reducir los niveles de HDL.

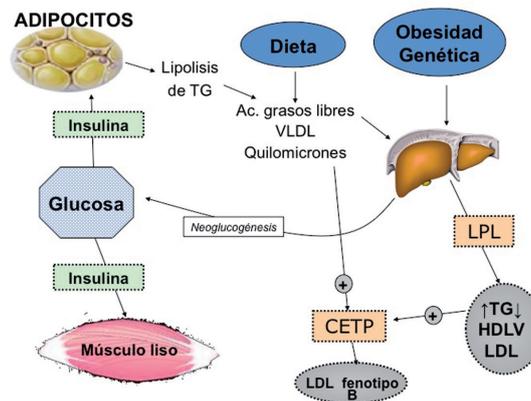


Figura 8. Vías fisiopatológicas de la dislipemia asociada a la obesidad y la resistencia insulínica.

El papel de la obesidad en la hipertensión arterial se ha atribuido principalmente a la resistencia insulínica. De hecho, Reaven que fue el primer defensor del concepto de síndrome metabólico, argumenta que la hipertensión arterial es una manifestación más de la resistencia insulínica en base a 3 argumentos⁶²: **1)** las alteraciones metabólicas habitualmente presentes en los sujetos con hipertensión esencial, como son diabetes, obesidad o HDL bajos, no aparecen en los casos de hipertensión arterial secundaria, como el hiperaldosteronismo, feocromocitoma o estenosis de las arterias renales; **2)** el control de la presión arterial con fármacos antihipertensivos no revierte las alteraciones metabólicas de los pacientes con hipertensión arterial esencial; **3)** algunas alteraciones metabólicas y bioquímicas pueden incluso empeorar con determinados tratamientos antihipertensivos.

Esta corriente fisiopatológica ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica aunque su aplicación en la práctica clínica parece tener una utilidad limitada. Ciertamente, el aumento de la sensibilidad tisular a la insulina con algunos fármacos insulinosensibilizadores, como la pioglitazona, ha mostrado que reducen la presión arterial y mejoran la función endotelial en pacientes hipertensos sin diabetes⁶³. Además, las guías actuales de tratamiento de la hipertensión arterial recomiendan evitar el tratamiento con beta-bloqueantes o diuréticos en los pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes, los que tengan obesidad, síndrome metabólico, glucemia basal alterada o antecedentes familiares de diabetes⁶⁴.

Resistencia insulínica

La resistencia insulínica se puede definir como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones a nivel de los órganos diana, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo; las consecuencias más inmediatas son la elevación de la glucemia y una hiperinsulinemia reactiva. Los motivos por los cuales los tejidos disminuyen la sensibilidad a la insulina no están bien esclarecidos, aunque la obesidad y la acumulación intraabdominal de tejido adiposo se correlacionan estrechamente con la resistencia insulínica y algunas dislipemias. La medición de la resistencia insulínica no está estandarizada y existen varios métodos para estimarla, algunos basados en la medición de la captación de glucosa mediada por la insulina (clamp euglucémico o el SSPG) y otros que utilizan la insulinemia y la glucemia para estimar el grado de resistencia tisular a la insulina (HOMA) o la sensibilidad tisular a la insulina (QUICKY). La principal limitación de estas técnicas es que no se dispone de puntos de corte fiables y cada estudio marca el umbral arbitrariamente, normalmente tomando el percentil 90, el tercil o el cuartil superior como el estado de mayor resistencia insulínica. Ante estas limitaciones se han investigado diferentes marcadores bioquímicos de resistencia insulínica que,

en lugar de aportar un dato cuantitativo de resistencia insulínica, reflejen de forma cualitativa una disminución relevante en la acción tisular de la insulina. En un estudio dirigido por el propio Reaven⁶⁵ se defiende que la hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) y el **cociente triglicéridos-HDL (TG/HDL) >3 son marcadores fiables y relativamente precisos de resistencia insulínica.**

Síndrome metabólico

Como se ha expuesto anteriormente, gran parte del riesgo cardiovascular atribuible a la obesidad se debe a las alteraciones metabólicas explicables por el exceso de tejido adiposo, por la acción de la adipocinas sobre la pared vascular y por el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular. El hecho de que determinados factores de riesgo aparezcan frecuentemente de forma conjunta en los pacientes con obesidad ha generado siempre interés en la literatura médica; en 1923 Kylin propuso el término "síndrome X" para la asociación de obesidad, hipertensión arterial, hiperglucemia y gota. En 1988 el profesor Reaven defendió que algunos factores de riesgo tienden a aparecer de forma conjunta por tener un nexo fisiopatológico común: la resistencia insulínica. Se han propuesto varias definiciones y criterios diagnósticos de síndrome metabólico, que se presentan en la tabla 4, pero **la más aceptada ha sido la propuesta en 2001 por el Third Adult Treatment Panel (ATP III)** por ser muy accesible a la práctica clínica diaria al estar basada en criterios clínicos⁶⁶.

Tabla 4
Definiciones de síndrome metabólico

Criterios OMS	Criterios EGIR
Constatación de resistencia a la insulina, junto al menos dos de los siguientes: 1. Obesidad: IMC > 30 kg/m ² O ICC > 0,9 en varones o > 0,85 en mujeres 2. Dislipemia 3. Presión arterial ≥ 130/85 mmHg 4. Microalbuminuria	Hiperinsulinemia y al menos dos de los siguientes: 1. Perímetro abdominal ≥ 94 cm en varones o ≥ 80 cm en mujeres 2. Presión arterial ≥ 140/90 mmHg 3. Dislipemia 4. Glucemia basal ≥ 110 mg/dl 5. Microalbuminuria
Criterios ATP III	Criterios IDF
Tres criterios cualquiera de los siguientes: 1. Perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres 2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl 3. HDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres 4. Presión arterial ≥ 130/85 mmHg 5. Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl	Perímetro abdominal ≥ 94 cm en varones o ≥ 80 cm en mujeres y al menos dos de los siguientes: 1. Triglicéridos ≥150 mg/dl o tratamiento específico 2. HDL < 50 mg/dl en varones o < 40 mg/dl en mujeres o tratamiento específico 3. Presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo 4. Glucemia basal ≥ 100 mg/dl o tratamiento específico

ATP III: Tercer Adult Treatment Pannel; EGIR: European Group for the study of Insulin resistance; IDF: Internacional Diabetes Federation; OMS: Organización mundial de la salud.

El síndrome metabólico se ha planteado como la entidad que concretaría la mayor parte del riesgo cardiovascular asociado a la obesidad aunque no ha sido aceptado de forma unánime por la comunidad científica. Uno de los grandes defensores del concepto actual de síndrome metabólico, el profesor Grundy, defiende que **la obesidad abdominal constituye actualmente la base de la mayor parte del riesgo cardiovascular en la población y que conduce a un aumento progresivo de la presión arterial y la modificación del metabolismo lipídico y de la glucosa**⁶⁷; en fases iniciales, ya existe un riesgo significativamente elevado de presentar complicaciones cardiovasculares y se puede diagnosticar de síndrome metabólico a muchos sujetos que no serían catalogados como hipertensos o diabéticos. El autor defiende que el concepto de síndrome metabólico tendría un papel clave en la prevención primaria tanto de la enfermedad cardiovascular como del resto de factores de riesgo y acepta que en prevención secundaria sería menos relevante.

El registro MESYAS (Metabolic Syndrome in Active Subjects) reclutó a trabajadores laboralmente activos y demostró que el 12% cumplían criterios de síndrome metabólico, **siendo diabetes (OR: 15,4), obesidad (OR: 9,6) e hipertensión (OR: 3,4) los principales factores determinantes de su presencia**⁸. Además, demostró que la propia obesidad y el sobrepeso se asociaban a la presencia de todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos, siendo el impacto de la obesidad significativamente mayor en las mujeres para tener diabetes, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia o glucemia basal alterada⁵³. Con la idea de aportar una visión más cualitativa de las alteraciones del perfil lipídico asociadas al síndrome metabólico y la obesidad se analizó la distribución del **cociente triglicéridos/HDL (TG/HDL)**, como un marcador de resistencia insulínica, y se observó que los sujetos con obesidad o síndrome metabólico siempre presentaban valores en torno al doble de este cociente⁶⁸. Finalmente, se recogieron todos los casos enfermedad coronaria incidente entre los empleados de una de la factorías participantes en el registro y se emparejaron con controles de su misma edad para analizar los factores que condujeron a la aparición de un primer evento coronario⁶⁹. Los casos presentaron valores significativamente superiores en el cociente TG/HDL (4,22 vs. 2,72; $p < 0.001$) independientemente del IMC (figura 9). El análisis multivariante mostró que **el cociente TG/HDL aumentaba en un 50% el riesgo de un primer infarto de miocardio** (OR: 1,47; IC 95% 1,26-1,71) mientras que los valores de LDL obtuvieron un riesgo mucho menor (OR: 1,01; IC 95% 1,005-1,012); el síndrome metabólico y la hipertensión no mostraron asociaciones estadísticamente significativas. Por cada aumento de 1 derivación estándar en el cociente TG/HDL se observó un incremento del 1,75 (IC 95% 1,55-1,97) en el riesgo de un primer infarto agudo de miocardio. **En conjunto estos datos reflejan que la obesidad confiere un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares que se explican en gran parte por las alteraciones del metabolismo lipídico.**

Cociente TG/HDL

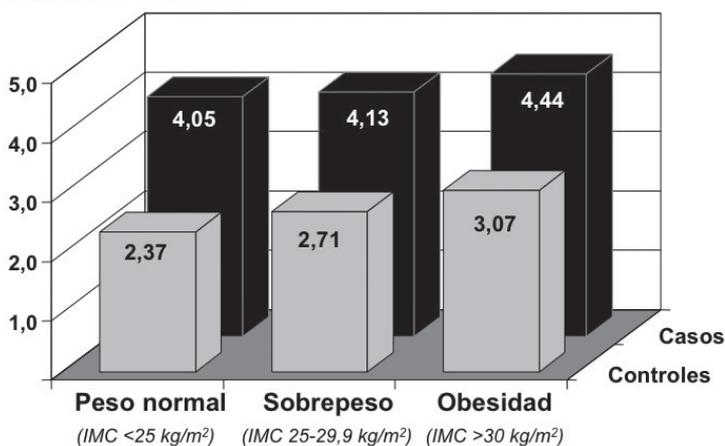


Figura 9. Distribución del cociente triglicéridos/HDL en los casos y controles de un primer evento coronario y los controles emparejados por edad.

Varias publicaciones cuestionan que la resistencia insulínica sea la base fisiopatológica fundamental del síndrome metabólico, aunque ésta esté presente en buena parte de los casos⁷⁰. La sensibilidad de la medición de la resistencia insulínica para el diagnóstico de síndrome metabólico basado en las recomendaciones del ATP III es baja, en torno al 46%, aunque la especificidad y el valor predictivo positivo son más elevados (93% y 78% respectivamente). Además, si se analizan pormenorizadamente los resultados de los estudios publicados es constante el hallazgo de que los sujetos con síndrome metabólico muestran valores más elevados de los análisis de resistencia insulínica. El número de componentes del síndrome metabólico se correlaciona estrechamente con los valores de proteína-C reactiva⁷¹ y la extensión de la ateromatosis coronaria y extracoronaria, lo que hace que su trascendencia clínica sea notable. **Además, en un metanálisis publicado en 2007 se demostró que el síndrome metabólico es un factor riesgo independiente para mortalidad por enfermedad cardiovascular** (OR: 1,78; IC 95% 1,58-2,00)⁷².

Valorando conjuntamente toda la evidencia disponible a favor y en contra del concepto de síndrome metabólico podrían extraerse 2 conclusiones prácticas a cerca de su relevancia clínica: **1) los sujetos con síndrome metabólico tienen un riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus a corto plazo; 2) los sujetos con síndrome metabólico tienen un riesgo cardiovascular significativamente elevado.**

Distribución del tejido adiposo

El exceso de tejido adiposo puede evaluarse por diferentes mediciones pero el IMC, el perímetro abdominal y el índice cintura-cadera son los más empleados. La distribución del tejido adiposo ha mostrado tener relevancia clínica puesto que el compartimiento intra-abdominal es el que tiene mayor actividad endocrina y, de hecho, **la obesidad abdominal es la que se ha relacionado más directamente con la resistencia insulínica, las alteraciones del perfil lipídico y la hipertensión arterial.** El estudio INTERHEART demostró que la obesidad abdominal era un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio³; además, el tercil más alto de obesidad abdominal tenía un riesgo de infarto (OR: 2,24) similar a otros factores de riesgo claramente establecidos como la hipertensión arterial (OR: 2,48) o el tabaquismo activo (OR: 2,27). Un subanálisis posterior estudió el impacto de las diferentes mediciones de obesidad y demostró que el índice cintura-cadera confería el mayor riesgo de infarto de miocardio⁷³. Por el contrario, el EPIC study que incluyó pacientes sin enfermedad cardiovascular, halló el mismo poder predictivo de mortalidad por enfermedad cardiovascular del IMC, perímetro abdominal e índice cintura-cadera⁷⁴.

La obesidad de predominio abdominal se ha impuesto claramente como la distribución con mayor implicación en el riesgo cardiovascular pero es importante aclarar que esto no excluye el valor pronóstico del resto de determinaciones. El IMC se ha relacionado de forma clara e independiente con la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad precoz por estas causas⁷⁵, la hipertrofia ventricular izquierda⁷⁶ y otras patologías que aumentan el riesgo cardiovascular como el síndrome de apnea del sueño, la restricción pulmonar o el sedentarismo. Además, las diferentes determinaciones de obesidad no son excluyentes puesto que la mayoría de los sujetos que tienen un IMC en rango de obesidad (>30 kg/m²) tienen valores de perímetro abdominal por encima de los límites recomendados.

Paradoja de la obesidad

A pesar de la evidencia que sustenta el impacto de la obesidad en el aumento del riesgo cardiovascular **algunos estudios han propuesto que la presencia de sobrepeso u obesidad puede tener un efecto protector o, al menos, neutro en los pacientes con enfermedad cardiovascular lo que se ha denominado la "paradoja de la obesidad".** Estas conclusiones se han extraído de subanálisis de estudios realizados en el contexto del SCA, insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial. El periodo de seguimiento de estos estudios ha sido muy variable y se realizó bajo un control estricto de las medicaciones y el estatus vital de los pacientes pero sin conocer sus cambios de peso, actividad física o dieta. Un metanálisis de 2006 que incluyó estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica mostró que los pacientes con IMC <25 kg/m² tenían un aumento del riesgo de muerte por cualquier causa (RR= 1,37; IC 95% 1,32-1,43) y mortalidad de causa cardiovascular (RR= 1,45; IC 95% 1,16-1,81)⁷⁷. Los propios autores ya planteaban la hipótesis de que el IMC podría no ser el mejor marcador para analizar el impacto de la obesidad en el riesgo cardiovascular; de hecho, en otra publicación posterior demostraron que el IMC tenía una correlación baja con la grasa corporal total en pacientes con cardiopatía isquémica⁷⁸. Otra limitación importante del metanálisis fue que incluyó estudios muy heterogéneos con pacientes con riesgos muy diferentes, amplias diferencias en los periodos de seguimiento y en los tratamientos.

A este respecto, varias publicaciones más recientes merecen ser tenidas en cuenta para clarificar el confuso mensaje de la "paradoja de la obesidad". En primer lugar, el seguimiento a largo plazo de una cohorte de más de 1.300 sujetos sin enfermedad cardiovascular demostró que la incidencia más alta de complicaciones cardiovasculares acontecía en los sujetos que tenían IMC <25 kg/m² pero que habían mantenido durante años valores de IMC más elevados, lo que les había llevado a desarrollar múltiples factores de riesgo cardiovascular⁷⁹. Este estudio, con más de 35 años de seguimiento, demuestra claramente el papel crucial de la obesidad para el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular. En segundo lugar, el seguimiento del registro RICO⁸⁰

aclaró que el aparente efecto protector del IMC elevado se explicaba por la presencia de otros factores de confusión, como mayor utilización de fármacos, puesto que el análisis multivariante ajustado no pudo confirmar esta asociación. Además, es especialmente interesante el hallazgo de que la mayor mortalidad se observó en los pacientes con IMC bajo y perímetro abdominal elevado, reforzando el papel de la distribución abdominal de la obesidad. En este sentido, el subanálisis del estudio OASIS 5 ha demostrado claramente que en pacientes con SCA el aumento de ejercicio físico, la mejoría cualitativa de la dieta y la pérdida de peso, añadidos al abandono del tabaco, conducen a una reducción significativa de la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares en los primeros meses tras el alta hospitalaria²⁹.

ABORDAJE DE LA OBESIDAD Y EL SEDENTARISMO DESDE LA CARDIOLOGÍA

Aparte de la evidencia de la implicación tan clara del sobrepeso y la obesidad en la enfermedad cardiovascular hay que recalcar que alguna de estas dos situaciones suele afectar a más de la mitad de los pacientes cardiológicos. Por ejemplo, en el estudio INTERHEART la prevalencia de sobrepeso rondaba el 40%, obesidad el 15% y obesidad abdominal el 33%⁷³. Una de las peculiaridades del sobrepeso y la obesidad como factor de riesgo cardiovascular es que ninguna de las diferentes estrategias farmacológicas que se han investigado, incluso las que se han comercializado y se han retirado posteriormente, ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular y las únicas recomendaciones vigentes actualmente se limitan a control de la dieta y aumento de la actividad física. Las tres moléculas más específicamente dirigidas al tratamiento de la obesidad y sus consecuencias metabólicas han sido orlistat, sibutramina y rimonabant; todas ha demostrado reducciones efectivas de peso y mejorar el perfil de riesgo cardiovascular pero actualmente ninguna de ellas se recomienda para el tratamiento de la obesidad.

Por otra parte, existen técnicas quirúrgicas que han demostrado conseguir reducciones muy importantes en el peso corporal y en los factores de riesgo cardiovascular asociados, como son la cirugía bariátrica, las cirugías restrictivas o el balón intragástrico. La cirugía bariátrica o bypass gástrico parece ser la técnica quirúrgica que aporta mayor beneficio a largo plazo en términos de reducciones mantenidas de peso, control de los factores de riesgo e incluso reducción de la necesidad de tratamientos farmacológicos⁸¹. Todas las técnicas quirúrgicas de la obesidad son agresivas, técnicamente complejas y no están exentas de complicaciones, lo que hace que actualmente solo se consideren indicadas en pacientes con obesidad mórbida que no consiguen controlar su exceso de peso ni los factores de riesgo asociados con la máxima cumplimentación de los tratamientos actualmente disponibles, incluyendo regímenes alimentarios estrictos. Además, hay que tener en cuenta que todas las técnicas quirúrgicas, a excepción del balón intragástrico que es realmente un procedimiento endoscópico y ha de retirarse a los 4-6 meses, tienen una mortalidad periprocedimiento que puede rondar el 1-3% en los centros más especializados; este dato se deriva tanto de la técnica quirúrgica que supone una intervención abdominal con anestesia general, como de las características de los pacientes que tienen obesidad mórbida y, frecuentemente, restricción pulmonar, apnea-hipoapneas del sueño, diabetes mellitus o hipertensión que aumentan el riesgo de complicaciones periprocedimiento.

Puesto que las únicas medidas para el control de la obesidad, y obviamente el sedentarismo, son no farmacológicas el papel de los especialistas en el manejo de estas situaciones podría parecer poco relevante. Sin embargo, desde el punto de vista de la cardiología y el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular el tratamiento de ambas entidades mediante programas estructurados que aborden la dieta y el ejercicio, al igual que el abandono del tabaquismo, ha sido un concepto muy establecido desde hace décadas mediante las unidades de rehabilitación cardíaca que son realmente unidades de prevención secundaria. Desde los inicios de las primeras unidades de rehabilitación cardíaca, a finales de los años 60, todas las publicaciones de sus resultados coinciden en la eficacia para conseguir el objetivo de reducir la mortalidad en torno al 25% respecto a los pacientes que no siguen estos programas⁸². En España la implantación de los programas de rehabilitación cardíaca ha sido más tardía y mucho menos extensa; sin embargo, los pacientes que han seguido estos programas han obtenido una reducción muy importante en la incidencia de complicaciones a largo plazo⁸³.

Tabaquismo y otros factores de riesgo

Alberto Cordero

La rehabilitación cardiaca abarca una serie de intervenciones coordinadas y multidisciplinarias que pretenden mejorar la capacidad funcional, tanto física como psicológica, de los pacientes que presentan alguna afección cardiovascular; además, estabiliza y retrasa la evolución de su enfermedad de base mejorando su pronóstico⁸⁴. Por tanto, los objetivos principales de la rehabilitación cardiaca son evitar la incapacidad producida por las enfermedades cardiovasculares y prevenir nuevas complicaciones de la aterosclerosis⁸⁴. Los pacientes suelen abandonar el hábito de fumar y mejorar ligeramente su dieta tras un infarto de miocardio pero el aumento de la actividad física suele ser muy discreto, sin vigilancia ni organización y ésta es una de las principales ventajas de las unidades de rehabilitación cardiaca.

Inicialmente los pacientes candidatos para los programas de rehabilitación cardiaca eran todos aquellos que habían sufrido un infarto de miocardio, los que tuvieran angina de pecho o insuficiencia cardiaca, aunque este concepto se ha ampliado incluso a los sujetos sin enfermedad cardiovascular pero con riesgo cardiovascular moderado-alto que necesiten el apoyo de especialistas para implementar las medidas no farmacológicas. Cuando se realiza de forma vigilada y programada, el ejercicio físico es muy seguro y tiene una tasa de complicaciones muy baja (<1/10.000 pacientes)^{83,84}. Antes de iniciar un programa de ejercicio es necesario valorar la condición física y médica del individuo así como su actitud psicológica, incluyendo en este último apartado la identificación de las barreras que pueden interferir con dicho programa. En los pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca o alto riesgo cardiovascular se recomienda realizar una valoración más exhaustiva del grado funcional y afectación cardiaca, al igual que en aquellos pacientes con alta sospecha clínica de isquemia miocárdica. En todos los casos se debe prestar atención a la aparición de síntomas prodrómicos durante la realización del ejercicio físico, entre los que destacan dolor torácico, disnea o astenia desproporcionada, síntomas gastrointestinales, mareo o cefalea.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, BAUTISTA L, FRANZOSI MG, COMMERFORD P, ET AL. *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study.* Lancet 2005;366:1640-9.
2. GRUNDY SM. *Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds.* J Am Coll Cardiol 2006;47:1093-100.
3. MOZAFFARIAN D, WILSON PW, KANNEL WB. *Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease.* Circulation 2008;117:3031-3038.
4. CHELLAND CS, MOFFATT RJ, STAMFORD BA. *Smoking and smoking cessation – the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review.* Atherosclerosis 2008;201:225-235.
5. MCROBBIE H, THORNLEY S. *La importancia de tratar la dependencia tabáquica.* Rev Esp Cardiol 2008;61:620-28.
6. NIDES M. *Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment.* Am J Med 2008;121:S20-S31.
7. CORDERO A, ANDRES E, ORDONEZ B, LEON M, LACLAUSTRA M, GRIMA A, ET AL. *Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men.* Am J Cardiol 2009;104:1393-1397.
8. STRANDBERG TE, STRANDBERG AY, SALOMAA VV, PITKALA KH, TILVIS RS, SIROLA J, ET AL. *Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men.* Eur Heart J 2009;30:1720-1727
9. RIGOTTI NA, PIPE AL, BENOWITZ NL, ARTEAGA C, GARZA D, TONSTAD S. *Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial.* Circulation 2010;121:221-229.
10. CHOW CK, JOLLY S, RAO-MELACINI P, FOX KA, ANAND SS, YUSUF S. *Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes.* Circulation 2010;121:750-758.

BIBLIOGRAFÍA

1. ROGER VL, GO AS, LLOYD-JONES DM, BENJAMIN EJ, BERRY JD, BORDEN WB, ET AL. *Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association.* Circulation 2012;125:188-197.
2. KANNEL WB, DAWBERT TR, KAGAN A, REVOTSKIE N, STOKES J. *Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study.* Ann Intern Med 1961;55:33-50.
3. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F, ET AL. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* Lancet 2004;364:937-52.
4. MOZAFFARIAN D, WILSON PW, KANNEL WB. *Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease.* Circulation 2008;117:3031-3038.
5. SCHIAFFINO A, FERNANDEZ E, KUNST A, BORRELL C, GARCIA M, BORRAS JM, ET AL. *Time trends and educational differences in the incidence of quitting smoking in Spain (1965-2000).* Prev Med 2007;45:226-232.
6. BANEGAS JR, DIEZ GL, GONZALEZ EJ, VILLAR AF, RODRIGUEZ-ARTEALEJO F. *La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España.* Med Clin (Barc) 2005;124:769-771.
7. GRAU M, ELOSUA R, CABRERA DE LA, GUEMBE MJ, BAENA-DIEZ JM, VEGA AT, ET AL. *Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS.* Rev Esp Cardiol 2011;64:295-304.
8. ALEGRIA E, CORDERO A, LACLAUSTRA M, GRIMA A, LEON M, CASASNOVAS JA, ET AL. *Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS.* Rev Esp Cardiol 2005;58:797-806.
9. GABRIEL R, ALONSO M, SEGURA A, TORMO MJ, ARTIGAO LM, BANEGAS JR, ET AL. *Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE.* Rev Esp Cardiol 2008;61:1030-1040.
10. EZZATI M, LOPEZ AD. *Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000.* Lancet 2003;362:847-852.
11. MEDRANO MJ, PASTOR-BARRIUSO R, BOIX R, DEL BARRIO JL, DAMIAN J, ALVAREZ R, ET AL. *Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española.* Rev Esp Cardiol 2007;60:1250-1256.
12. TEO KK, OUNPUU S, HAWKEN S, PANDEY MR, VALENTIN V, HUNT D, ET AL. *Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study.* Lancet 2006;368:647-658.
13. ZAPATERO A, BARBA R, CANORA J, LOSA JE, PLAZA S, MARCO J. *Mortalidad en los servicios de medicina interna.* Med Clin (Barc) 2010;134:6-12.
14. SCHANE RE, LING PM, GLANTZ SA. *Health effects of light and intermittent smoking: a review.* Circulation 2010;121:1518-1522.
15. BARNOYA J, GLANTZ SA. *Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking.* Circulation 2005;111:2684-2698.
16. WEITZMAN M, COOK S, AUINGER P, FLORIN TA, DANIELS S, NGUYEN M, ET AL. *Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents.* Circulation 2005;112:862-869.
17. JAMROZIK K. *Estimate of deaths attributable to passive smoking among UK adults: database analysis.* BMJ 2005;330:812-817.
18. MEYERS DG, NEUBERGER JS, HE J. *Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis.* J Am Coll Cardiol 2009;54:1249-1255.
19. CRAIG WY, PALOMAKI GE, HADDOW JE. *Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data.* BMJ 1989;298:784-788.
20. CHELLAND CS, MOFFATT RJ, STAMFORD BA. *Smoking and smoking cessation – the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review.* Atherosclerosis 2008;201:225-235.

Tabaquismo y otros factores de riesgo

Alberto Cordero

21. FERREIRA-GONZALEZ I, PERMANYER-MIRALDA G, MARRUGAT J, HERAS M, CUNAT J, CIVEIRA E, ET AL. *Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales.* Rev Esp Cardiol 2008;61:803-816.
22. BERTOMEU V, MORILLAS P, GONZALEZ-JUANATEY JR, QUILES J, GUINDO J, SORIA F, ET AL. *Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients >or=40 years old admitted into hospital following an acute coronary event.* Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;36:189-196.
23. AROS F, HERAS M, VILA J, SANZ H, FERREIRA-GONZALEZ I, PERMANYER-MIRALDA G, ET AL. *Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA.* Rev Esp Cardiol 2011;64:972-980.
24. DE VELASCO JA, COSIN J, DE OYA M, DE TERESA E. *Programa de intervención para mejorar la prevención secundaria del infarto de miocardio. Resultados del estudio PRESENTE (PREvención SEcuNdaria TEMprana).* Rev Esp Cardiol 2004;57:146-154.
25. MOHIUDDIN SM, MOOSS AN, HUNTER CB, GROLLMES TL, CLOUTIER DA, HILLEMANN DE. *Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease.* Chest 2007;131:446-452.
26. CORDERO A, BERTOMEU-MARTINEZ V, MAZON P, COSIN J, GALVE E, LEKUONA I, ET AL. *Actitud y eficacia de los cardiólogos frente al tabaquismo de los pacientes tras un síndrome coronario agudo.* Rev Esp Cardiol 2012;65:719-725.
27. WILSON K, GIBSON N, WILLAN A, COOK D. *Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies.* Arch Intern Med 2000;160:939-944.
28. VAN BERKEL TF, BOERSMA H, ROOS-HESELINK JW, ERDMAN RA, SIMOONS ML. *Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease.* Eur Heart J 1999;20:1773-1782.
29. CHOW CK, JOLLY S, RAO-MELACINI P, FOX KA, ANAND SS, YUSUF S. *Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes.* Circulation 2010;121:750-758.
30. *Cardiologists should be less passive about smoking cessation.* Lancet 2009;373:867-
31. KOTSEVA K, WOOD D, DE BG, DE BD, PYORALA K, KEIL U. *Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries.* Lancet 2009;373:929-940.
32. HASDAI D, HOLMES DR, JR., CRIGER DA, TOPOL EJ, CALIFF RM, WILCOX RG, ET AL. *Cigarette smoking status and outcome among patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: effect of inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide. The PURSUIT trial investigators.* Am Heart J 2000;139:454-460.
33. ANDRIKOPOULOS GK, RICHTER DJ, DILAVERIS PE, PIPILIS A, ZAHAROUIS A, GIALAFOS JE, ET AL. *In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; the "smoker's paradox" in a countrywide study.* Eur Heart J 2001;22:776-784.
34. GOURLAY SG, RUNDLE AC, BARRON HV. *Smoking and mortality following acute myocardial infarction: results from the National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRFMI 2).* Nicotine Tob Res 2002;4:101-107.
35. WEISZ G, COX DA, GARCIA E, TCHENG JE, GRIFFIN JJ, GUAGLIUMI G, ET AL. *Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction--the smoker's paradox revisited.* Am Heart J 2005;150:358-364.
36. BJORCK L, ROSENGREN A, WALLENTIN L, STENESTRAND U. *Smoking in relation to ST-segment elevation acute myocardial infarction: findings from the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions.* Heart 2009;95:1006-1011.
37. CORDERO A, BERTOMEU-MARTINEZ V, MAZON P, GALVE E, LEKUONA I, DE LA GF, ET AL. *Características clínicas y evolución hospitalaria de los pacientes con síndrome coronario agudo en función del tabaquismo.* Med Clin (Barc) 2012;138:422-428.
38. GOLDENBERG I, JONAS M, TENENBAUM A, BOYKO V, MATETZKY S, SHOTAN A, ET AL. *Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease.* Arch Intern Med 2003;163:2301-2305.
39. VAN DOMBURG RT, OP REIMER WS, HOEKS SE, KAPPETEIN AP, BOGERS AJ. *Three life-years gained from smoking cessation after coronary artery bypass surgery: a 30-year follow-up study.* Am Heart J 2008;156:473-476.
40. HOSOKAWA S, HIASA Y, MIYAZAKI S, OGURA R, MIYAJIMA H, OHARA Y, ET AL. *Effects of smoking cessation on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction.* Int J Cardiol 2008;128:48-52.
41. BURKE AP, FARB A, MALCOM GT, LIANG YH, SMIALEK J, VIRMANI R. *Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly.* N Engl J Med 1997;336:1276-1282.
42. HEERINGA J, KORS JA, HOFMAN A, VAN ROOIJ FJ, WITTEMAN JC. *Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study.* Am Heart J 2008;156:1163-1169.
43. HIRSCH AT, HASKAL ZJ, HERTZER NR, BAKAL CW, CREAGER MA, HALPERIN JL, ET AL. *ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation.* Circulation 2006;113:e463-e654.
44. FUSTER V, MORENO PR, FAYAD ZA, CORTI R, BADIMON JJ. *Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts.* J Am Coll Cardiol 2005;46:937-54.
45. MCROBBIE H, THORNLEY S. *La importancia de tratar la dependencia tabáquica.* Rev Esp Cardiol 2008;61:620-628.
46. MOTTILLO S, FILION KB, BELISLE P, JOSEPH L, GERVAIS A, O'LOUGHLIN J, ET AL. *Behavioural interventions for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Eur Heart J 2009;30:718-730.
47. RIGOTTI NA. *Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence.* N Engl J Med 2002;346:506-512.
48. VOLPP KG, TROXEL AB, PAULY MV, GLICK HA, PUIG A, ASCH DA, ET AL. *A randomized, controlled trial of financial incentives for smoking cessation.* N Engl J Med 2009;360:699-709.

Tabaquismo y otros factores de riesgo

Alberto Cordero

49. RIGOTTI NA, PIPE AL, BENOWITZ NL, ARTEAGA C, GARZA D, TONSTAD S. *Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial.* Circulation 2010;121:221-229.
50. SINGH S, LOKE YK, SPANGLER JG, FURBERG CD. *Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis.* CMAJ 2011;183:1359-1366.
51. PROCHASKA JJ, HILTON JF. *Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis.* BMJ 2012;344:e2856.
52. ARANCETA J, PEREZ RODRIGO C, SERRA MAJEM L, RIBAS BARBA L, QUILES IZQUIERDO J, VIOQUE J, ET AL. *Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study.* Med Clin (Barc) 2003;120:608-12.
53. CORDERO A, LEON M, ANDRES E, ORDONEZ B, LACLAUSTRA M, GRIMA A, ET AL. *Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain.* Prev Med 2009;48:134-139.
54. GUALLAR-CASTILLON P, BANEGAS BANEGAS JR, GARCIA DE YEBENES MJ, GUTIERREZ-FISAC JL, LOPEZ GARCIA E, RODRIGUEZ-ARTALEJO F. *Asociación de la cardiopatía isquémica con el sobrepeso y la obesidad en España.* Med Clin (Barc) 2002;118:616-8.
55. IWASHIMA Y, KATSUYA T, ISHIKAWA K, OUCHI N, OHISHI M, SUGIMOTO K, ET AL. *Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension.* Hypertension 2004;43:1318-23.
56. SATTAR N, WANNAMETHEE G, SARWAR N, TCHERNOVA J, CHERRY L, WALLACE AM, ET AL. *Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis.* Circulation 2006;114:623-629.
57. MAAHS DM, OGDEN LG, KINNEY GL, WADWA P, SNELL-BERGEON JK, DABELEA D, ET AL. *Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification.* Circulation 2005;111:747-53.
58. WOLK R, BERGER P, LENNON RJ, BRILAKIS ES, DAIVSON DE, SOMERS VK. *Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes.* Eur Heart J 2007;28:292-298.
59. NISHIMURA M, IZUMIYA Y, HIGUCHI A, SHIBATA R, QIU J, KUDO C, ET AL. *Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms.* Circulation 2008;117:216-223.
60. FRUHBECK G, GOMEZ-AMBROSI J, MURUZABAL FJ, BURRELL MA. *The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:827-47.
61. KLEIN S, FONTANA L, YOUNG VL, COGGAN AR, KILO C, PATTERSON BW, ET AL. *Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease.* N Engl J Med 2004;350:2549-57.
62. REAVEN GM, LITHELL H, LANDSBERG L. *Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system.* N Engl J Med 1996;334:374-81.
63. HORIO T, SUZUKI M, TAKAMISAWA I, SUZUKI K, HIUGE A, YOSHIMASA Y, ET AL. *Pioglitazone-induced insulin sensitization improves vascular endothelial function in nondiabetic patients with essential hypertension.* Am J Hypertens 2005;18:1626-30.
64. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G, ET AL. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* J Hypertens 2007;25:1105-1187.
65. MCLAUGHLIN T, ABBASI F, CHEAL K, CHU J, LAMENDOLA C, REAVEN G. *Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant.* Ann Intern Med 2003;139:802-809.
66. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).* JAMA 2001;285:2486-2497.
67. GRUNDY SM. *Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds.* J Am Coll Cardiol 2006;47:1093-100.
68. CORDERO A, LACLAUSTRA M, LEON M, CASASNOVAS JA, GRIMA A, LUENGO E, ET AL. *Comparison of serum lipid values in subjects with and without the metabolic syndrome.* Am J Cardiol 2008;102:424-428.
69. CORDERO A, ANDRES E, ORDONEZ B, LEON M, LACLAUSTRA M, GRIMA A, ET AL. *Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men.* Am J Cardiol 2009;104:1393-1397.
70. CHEAL KL, ABBASI F, LAMENDOLA C, MCLAUGHLIN T, REAVEN GM, FORD ES. *Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome.* Diabetes 2004;53:1195-200.
71. RIDKER PM, BURING JE, COOK NR, RIFAI N. *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women.* Circulation 2003;107:391-7.
72. GAMI AS, WITT BJ, HOWARD DE, ERWIN PJ, GAMI LA, SOMERS VK, ET AL. *Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.* J Am Coll Cardiol 2007;49:403-414.
73. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, BAUTISTA L, FRANZOSI MG, COMMERFORD P, ET AL. *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study.* Lancet 2005;366:1640-9.
74. PISCHON T, BOEING H, HOFFMANN K, BERGMANN M, SCHULZE MB, OVERVAD K, ET AL. *General and abdominal adiposity and risk of death in Europe.* N Engl J Med 2008;359:2105-2120.
75. MURPHY NF, MACINTYRE K, STEWART S, HART CL, HOLE D, McMURRAY JJ. *Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study).* Eur Heart J 2006;27:96-106.
76. WONG CY, O'MOORE-SULLIVAN T, LEANO R, HUKINS C, JENKINS C, MARWICK TH. *Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity.* J Am Coll Cardiol 2006;47:611-6.
77. ROMERO-CORRAL A, MONTORI VM, SOMERS VK, KORINEK J, THOMAS RJ, ALLISON TG, ET AL. *Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies.* Lancet 2006;368:666-678.
78. ROMERO-CORRAL A, SOMERS VK, SIERRA-JOHNSON J, JENSEN MD, THOMAS RJ, SQUIRES RW, ET AL. *Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease.* Eur Heart J 2007;28:2087-2093.

Tabaquismo y otros factores de riesgo

Alberto Cordero

79. STRANDBERG TE, STRANDBERG AY, SALOMAA VV, PITKALA KH, TILVIS RS, SIROLA J, ET AL. *Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men.* Eur Heart J 2009;30:1720-1727.
80. ZELLER M, STEG PG, RAVISY J, LORGIS L, LAURENT Y, SICARD P, ET AL. *Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction.* Circulation 2008;118:482-490.
81. SCHAUER PR, KASHYAP SR, WOLSKI K, BRETHAUER SA, KIRWAN JP, POTHIER CE, ET AL. *Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes.* N Engl J Med 2012;366:1567-1576.
82. O'CONNOR GT, BURING JE, YUSUF S, GOLDHABER SZ, OLMSTEAD EM, PAFFENBARGER RS, JR., ET AL. *An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction.* Circulation 1989;80:234-244.
83. MAROTO JM, ARTIGAO R, MORALES MD, DE PABLO C, ABRAIRA V. *Rehabilitación cardíaca en pacientes con infarto de miocardio. Resultados tras 10 años de seguimiento.* Rev Esp Cardiol 2005;58:1181-1187.
84. LEON AS, FRANKLIN BA, COSTA F, BALADY GJ, BERRA KA, STEWART KJ, ET AL. *Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation.* Circulation 2005;111:369-376.
85. GU D, KELLY TN, WU X, CHEN J, SAMET JM, HUANG JF, ET AL. *Mortality attributable to smoking in China.* N Engl J Med 2009;360:150-159.