

apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



REVISIÓN

Los nuevos factores de riesgo cardiovascular y la actividad física

Nicolás Terrados^{a,*}, Gracia Valcárcel^b y Rafael Venta^{b,c}

^a *Unidad Regional de Medicina Deportiva del Principado de Asturias-Fundación Deportiva Municipal de Avilés y Departamento de Biología Funcional, Universidad de Oviedo, Oviedo, España*

^b *Servicio de Bioquímica, Hospital San Agustín, Avilés, España*

^c *Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Oviedo, Asturias, España*

Recibido el 16 de marzo de 2010; aceptado el 30 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Factores de riesgo cardiovascular;
Actividad física;
Homocistinemia;
Dimetilarginina asimétrica

KEYWORDS

Cardiovascular risk factors;
Physical activity;
Homocysteinaemia;
Asymmetric dimethylarginine

Resumen

Desde hace años se conocen varios factores de riesgo cardiovascular, llamados tradicionales, como son la hipercolesterolemia, la hipertensión, la hiperglucemia, el tabaquismo, etc. Por otra parte, a lo largo de los últimos años han surgido con fuerza estudios que proponen la introducción de nuevos factores de riesgo cardiovascular, no convencionales o “emergentes”, varios de ellos relacionados con los lípidos plasmáticos, pero otros no, como son los marcadores de inflamación, la homocistinemia, la glucemia en ayunas alterada y la dimetilarginina asimétrica, con sus consiguientes implicaciones en las decisiones preventivas y terapéuticas. Estos factores de riesgo emergentes también pueden ser modificados por el ejercicio físico, pero este efecto es poco conocido todavía, sobre todo en lo que respecta a la homocisteína y a la dimetilarginina asimétrica.

© 2010 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New cardiovascular risk factors and physical activity

Abstract

Recent research has suggested that a number of new cardiovascular risk factors should be added to the “traditional” risk factors of hypercholesterolemia, hypertension, hyperglycaemia, nicotine poisoning, etc. Some of these non-conventional, “emergent” conditions are related to plasma lipids whilst others, for example, markers of inflammation, homocysteinaemia, impaired fasting glycaemia and asymmetric dimethylarginine, are not. The emergent factors have obvious implications for preventative and therapeutic decisions. Physical exercise can have a modifying effect, though this is not, as yet, generally well known (especially with regards to homocysteinaemia and asymmetric dimethylarginine).

© 2010 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nterrados@ayto-aviles.es (N. Terrados).

Introducción

Un factor de riesgo cardiovascular (FRC) es una característica biológica o una conducta que aumenta la probabilidad de padecer o morir de enfermedad cardiovascular (ECV) en los individuos que la presentan¹. El concepto de factor de riesgo fue introducido en el Estudio Framingham² hace más de cincuenta años, y desde entonces los avances en el área de la epidemiología han permitido realizar estudios clínicos en grandes poblaciones y se han podido identificar una serie de factores de riesgo de la ECV que actuarían como inductores de la formación de la placa de ateroma. Para aceptar o establecer que una determinada característica biológica, factor ambiental o hábito es un FRC, se requiere que tenga un método de medida estandarizado, que los estudios prospectivos sean concordantes, que haya un efecto aditivo cuando en un individuo concurren varios factores de riesgo y que la modificación del factor, en el caso de los factores modificables, se siga de una disminución del riesgo³ (tabla 1).

Desde hace años hay una clara evidencia científica de una serie de FRC mayores, llamados “tradicionales”, como son la hipercolesterolemia, la hipertensión, la hiperglucemia, el tabaquismo, el sedentarismo, etc., que por la mayor categoría y fuerza de la evidencia científica computan para la estratificación del riesgo individual⁴. Por otra parte, a lo largo de los últimos años han surgido con fuerza estudios que proponen la introducción de nuevos FRC, o “emergentes”, con la pretensión de que sean incorporados en la evaluación y la estratificación del riesgo cardiovascular en los individuos y en las poblaciones, con las consiguientes implicaciones en las decisiones preventivas y terapéuticas.

Se han publicado numerosos documentos e informes de recomendaciones para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y para el control de sus principales factores de riesgo, elaborados por organismos internacionales o por instituciones o sociedades científicas internacionales y nacionales (Estados Unidos, distintos países europeos⁵, etc.). De acuerdo con las últimas recomendaciones del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁴, que son las más seguidas y que gozan del mayor predicamento en todo el mundo, en la tabla 1 se muestran los denominados FRC mayores “tradicionales”, y en la tabla 2, los FRC emergentes. Algunos de ellos son conocidos desde hace decenios, aunque han sido objeto de discusión y controversia y finalmente no se ha llegado a un consenso para incluirlos entre los parámetros que deben tenerse en cuenta en la evaluación del riesgo cardiovascular.

El Panel III del NCEP identifica tres clases de FRC que influyen en la probabilidad de presentar una ECV, aunque sólo los primeros sirven para modificar los objetivos del tratamiento: los FRCV mayores, factores de riesgo unidos a estilos de vida y factores de riesgo emergentes.

Este Panel III reconoce que, además de los FRC mayores, la ECV se ve influida por la presencia de otros factores, cuya modificación influye de forma positiva en algunos de los FRC mayores reduciendo el riesgo, por lo que constituyen objetivos directos del tratamiento. Son los que ejercen su acción a través de factores intermedios o empeoran los factores de riesgo independientes: la obesidad, la inactividad física, el sexo masculino, la historia familiar de ECV prematura y los factores psicosociales. Aunque no computan en los algoritmos para estratificar el riesgo⁶, dos de ellos (la obesidad y la inactividad física) son considerados FRC causales por la American Heart Association.

Tabla 1 Factores mayores “tradicionales” de riesgo cardiovascular⁴

Edad y sexo (hombre ≥ 45 años, mujer ≥ 55 años)
Tabaquismo
Hipertensión arterial (PA $\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento antihipertensivo)
Aumento de colesterol LDL
Disminución de colesterol HDL (< 40 mg/dl) ^a
Antecedente familiar de enfermedad cardíaca coronaria prematura
Hombre familiar en primer grado < 55 años
Mujer familiar en primer grado < 65 años
Diabetes mellitus ^b
Estilo de vida (sobrepeso/obesidad, sedentarismo, dieta aterogénica) ^c

PA: presión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Adaptada del Panel III del National Cholesterol Education Program⁴.

^aSi el colesterol HDL es ≥ 60 mg/dl, se considera como factor de riesgo “negativo”.

^bLa diabetes mellitus se equipara al riesgo equivalente a la situación de prevención secundaria.

^cEstos factores no se computan en los algoritmos para estratificar el riesgo.

Factores de riesgo cardiovascular tradicionales

Factores de riesgo lipídicos

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables de la ECV. El estudio Multiple Risk Fac-

Tabla 2 Factores de riesgo cardiovascular emergentes

Factores de riesgo lipídicos
Cociente colesterol total/colesterol HDL
Apolipoproteínas
Subclases de las HDL
Triglicéridos
Partículas de LDL “pequeñas y densas”
Lipoproteínas residuales o remanentes
Factores de riesgo no lipídicos
Marcadores de inflamación
Homocistinemia
Glucemia en ayunas alterada
Factores trombotogénicos/hemostáticos

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

tor Intervention Trial demostró la existencia de una relación continua y gradual entre la colesterolemia y la mortalidad total y la mortalidad por cardiopatía isquémica⁷.

Las tres clases principales de lipoproteínas son: las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Otra clase de lipoproteínas son las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que se encuentran entre las VLDL y las LDL y que en la práctica clínica se incluyen en la medida de las LDL.

Con excepción de las HDL, que transportan de forma reversa el colesterol y por lo tanto ejercen una acción vasoprotectora, las partículas lipídicas son más aterogénicas cuanto más colesterol transporten. Los quilomicrones llevan tan escasa cantidad de colesterol que su aumento en la hiperquilomicronemia (dislipidemia tipo I) no se asocia a lesiones arteriosclerosas. En cambio, a partir de la acumulación de las VLDL, una quinta parte de las cuales está constituida por colesterol, se empieza a observar un incremento de la aterogénesis. Dado que las LDL son las partículas con mayor cantidad de colesterol, son las principales causantes de aterogénesis cuando aparecen en exceso.

Los valores de colesterol HDL están inversamente relacionados con el riesgo de ECV, y parecen tener un papel protector contra el desarrollo de la aterosclerosis, ya que captan el colesterol libre de los tejidos periféricos, como las células de la pared vascular. Este colesterol se transforma en ésteres de colesterol, una parte del cual es transferido a las VLDL por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y retorna al hígado por IDL y LDL, y otra parte es transferida directamente al hígado por las partículas HDL. El hígado reutiliza el colesterol para la síntesis de VLDL, para la síntesis de sales biliares, o lo excreta directamente a la bilis. El HDL, por tanto, tiene tendencia a disminuir las concentraciones de colesterol.

Aunque los valores de LDL son los que reciben la mayor atención en el tratamiento clínico, existen evidencias crecientes que indican que las VLDL desempeñan un importante papel en la aterogénesis.

Factores de riesgo no lipídicos

Hipertensión

La hipertensión es un FRC principal e independiente, pero su efecto perjudicial se potencia cuando se asocia a otros factores de riesgo coronarios como el tabaco, la diabetes y las dislipemias. El Sexto Informe de la Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure define la hipertensión como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg o la necesidad de tratamiento antihipertensivo⁸. Estudios diversos, entre ellos el estudio Framingham, han mostrado un ascenso del riesgo de mortalidad total y cardiovascular al ir aumentando los valores de presión arterial (diastólica y sistólica), y esta relación es continua y gradual⁹⁻¹¹. Esta asociación se sostiene tanto en hombres como en mujeres, y tanto en individuos jóvenes como en ancianos.

Hábito tabáquico

El tabaco contribuye claramente a aumentar el riesgo de ECV. La relación entre el tabaco y el riesgo de ECV es de-

pendiente de la dosis y se observa tanto en hombres como en mujeres. Los estudios observacionales sugieren que el abandono del hábito tabáquico se acompaña de una reducción sustancial del riesgo de episodios cardiovasculares.

Diabetes

La diabetes se define como la presencia de un valor de glucosa en ayunas 126 mg/dl¹². El riesgo de ECV se ve sustancialmente incrementado tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la tipo 2¹³. El incremento del riesgo atribuido a la hiperglucemia es independiente de otros factores de riesgo, como la obesidad, el sobrepeso y las dislipemias, frecuentemente observados en individuos diabéticos.

El 80% de la mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus se debe a complicaciones de la aterosclerosis, y la cardiopatía isquémica es la responsable del 75% de los casos¹⁴. Además, el riesgo de infarto agudo de miocardio de un paciente con diabetes mellitus tipo 2, sin infarto de miocardio previo, es similar a la de los no diabéticos con infarto de miocardio previo¹⁵.

Aunque es probable que el estricto control de la diabetes reduzca la enfermedad microvascular y las complicaciones como la enfermedad renal y la retinopatía, los datos relativos a los efectos del control glucémico sobre los episodios coronarios son inciertos. Frecuentemente el diabético presenta una dislipemia, caracterizada por una moderada hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, con concentraciones bajas de colesterol HDL que conlleva un elevado riesgo cardiovascular. Esto se asocia con frecuencia a obesidad central, hiperinsulinismo e HTA. Por lo tanto, la asociación de numerosos FRC explica por qué muchas personas ya presentan enfermedad arteriosclerótica cuando se realiza un diagnóstico de diabetes mellitus.

Factores de riesgo cardiovascular emergentes

Apolipoproteínas

Apolipoproteína A

Las apolipoproteínas A son un grupo de proteínas distribuidas en forma variable sobre diferentes lipoproteínas. La apo A-I es la apolipoproteína más abundante en el plasma y está presente en el HDL, del que constituye cerca del 90%, y el 60-70% de la fracción proteica en las subfracciones HDL2 y HDL3, respectivamente. La apo A-I es sintetizada inicialmente en el hígado y en el intestino como un precursor proteico, el cual es degradado hasta su forma madura en plasma, que es una simple cadena polipeptídica que contiene 243 aminoácidos. El componente proteico de mayor concentración de HDL participa activamente en el transporte reverso de colesterol. La apolipoproteína apo A-II es el segundo componente proteico de mayor concentración de HDL, aunque está ausente en la subfracción HDL2, y las concentraciones plasmáticas no correlacionan con los valores de colesterol HDL.

La medida de la concentración en suero de apo A-I reproduce perfectamente el valor predictivo de enfermedad coronaria de la concentración en suero de HDL, aunque esta correlación no es válida en sujetos con hipertrigliceridemia, en los que la fracción HDL está enriquecida con triglicéridos y el colesterol está casi ausente.

Los resultados de algunos estudios han demostrado que la relación entre apo B/apo A-1 es mejor, para valorar el riesgo cardiovascular, que la relación colesterol total/colesterol HDL, o a la de colesterol LDL/HDL^{16,17}. El número de partículas —y especialmente el balance entre ellas, es decir, la relación de apo B/apo A-1— puede ser más importante que la cantidad de lípido que lleva cada partícula.

Apolipoproteína B

La apolipoproteína B es una proteína de gran peso molecular, presente en los quilomicrones y en las lipoproteínas VLDL y LDL. Existen dos formas moleculares en plasma: apo B-100 (apo B) y apo B-48. La apo B es una única cadena polipeptídica de 4.536 aminoácidos (una de las proteínas más grandes que existen en el plasma) sintetizada en el hígado y secretada dentro de las VLDL. Es cuantitativamente mantenida durante la conversión de VLDL a IDL hasta LDL, de la cual es el único componente proteico, y por esta razón los valores de apo B están correlacionados con los valores de estas lipoproteínas. Existen diversos estudios que establecen la relación entre las concentraciones en suero de apo B y el riesgo cardiovascular¹⁸⁻²⁰.

Dado que cada partícula de VLDL, IDL y LDL sólo contiene una molécula de apo B, la concentración en suero de ésta refleja el riesgo asociado con todas estas partículas aterogénicas. La NCEP, aunque la considera factor de riesgo, no recomienda su determinación en la práctica clínica al no disponer de guías clínicas ni algoritmos de estratificación de riesgo basados en su concentración.

Sin embargo, experimentalmente proporciona una importante información adicional. La concentración de apo B en suero proporciona información sobre el número de partículas, especialmente de las LDL, ya que en ellas se encuentra aproximadamente el 90% del total de apo B circulante. Se ha propuesto que una relación cLDL/apo B disminuida es un indicador del predominio de las partículas LDL pequeñas y densas²¹.

Por otra parte, la estimación del colesterol LDL mediante la fórmula de Friedewald es muy inexacta cuando los valores de triglicéridos superan los 300 mg/dl, y si no se dispone de un método directo validado o de ultracentrifugación, la concentración de apo B puede ser una alternativa para la estratificación del riesgo y la fijación de objetivos terapéuticos²². Se ha descrito una modificación de la fórmula de Friedewald para el cálculo de la concentración de colesterol LDL, que incluye la apo B. El colesterol LDL obtenido de este modo se muestra más independiente de la hipertrigliceridemia que el calculado por la fórmula de Friedewald²³.

Triglicéridos

A pesar de las evidencias, descritas en algunos estudios epidemiológicos, de la relación entre la hipertrigliceridemia y la incidencia de ECV^{24,25}, los resultados de otros estudios multivariantes más recientes no permiten clasificar de forma definitiva a los triglicéridos como FRC independiente⁴. Esto se debe a la estrecha relación entre la elevación de los valores de triglicéridos y otros FRC lipídicos (presencia en el plasma de lipoproteínas residuales o remanentes de las VLDL y de los quilomicrones, predominio en el plasma de partículas de LDL “pequeñas y densas”, disminución de la concentración plasmática de colesterol HDL), junto a factores de

riesgo no lipídicos (hipertensión), así como con FRC emergentes (intolerancia a la glucosa, estado protrombótico). El Panel III de la NCEP contempla que la elevación de los valores de triglicéridos (>200 mg/dl) se asocia con un incremento en el riesgo de ECV, que además comúnmente se asocia a otros factores de riesgo lipídicos y no lipídicos y establece que los objetivos terapéuticos, en este sentido, se deben basar en cambios en el estilo de vida (pérdida de peso, ejercicio, dejar de fumar). El ejercicio aeróbico disminuye las concentraciones de triglicéridos y de colesterol total y puede incrementar los valores de colesterol HDL, especialmente si se acompaña de pérdida de peso.

Lipoproteína(a)

Durante los últimos años, la lipoproteína(a) ha atraído un enorme interés como FRC^{26,27}. La lipoproteína(a) es una lipoproteína esférica, rica en ésteres de colesterol y fosfolípidos, que se asemeja en su composición a la LDL y que contiene una glucoproteína específica, la apolipoproteína(a), unida por un puente disulfuro a la apolipoproteína B-100 y que posee una gran homología estructural con la proenzima fibrinolítica plasminógeno (fig. 1)²⁸.

Se han descrito diversos mecanismos que pueden explicar la relación entre la lipoproteína(a) y la ECV. En primer lugar, y como una partícula de LDL que es, la lipoproteína(a) desempeña un papel en la iniciación, progresión y posible rotura de la placa de ateroma. En segundo lugar, esta partícula compite con el plasminógeno e inhibe la actividad trombolítica²⁹. Por otra parte, mediante estudios realizados en líneas celulares de ratones se ha demostrado que la lipoproteína(a) inhibe la síntesis de NO³⁰.

Aunque el aumento de la concentración plasmática de lipoproteína(a) implica un aumento del riesgo cardiovascular, principalmente en los individuos con riesgo global aumentado³¹, actualmente los principales documentos de consenso, como el Panel III de la NCEP y la última propuesta europea, el proyecto STORE³², no la incluyen entre los factores de riesgo cardiovascular computables para la evaluación del riesgo global. Esto es debido a que algunos estudios no corroboran la predicción independiente por parte de los valores de lipoproteína(a) de padecer un episodio de ECV^{33,34} y a que no hay evidencias de que su cribado redunde en beneficio de los pacientes³⁵.

PCR ultrasensible

El proceso inflamatorio caracteriza todas las fases del proceso aterotrombótico. En el momento actual son muchos los estudios que relacionan diversos elementos que intervienen en el proceso inflamatorio con el riesgo de presentar un episodio de ECV. Entre estos elementos estarían: la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), la selectina-E, la selectina-P y las citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Todos ellos se han revelado como predictores de riesgo de ECV³⁶. En la práctica clínica, tanto las dificultades para la determinación de estos marcadores como la corta vida media de estas moléculas en la sangre circulante hacen que no sea posible su introducción en la rutina clínica diaria. De los

otros marcadores de inflamación que se han propuesto —el amiloide sérico A, el recuento leucocitario, el fibrinógeno, la nitrotirosina, la mieloperoxidasa y la proteína C reactiva (PCR)—, sólo esta última se ha afianzado, por su estabilidad, su precisión en el análisis y su asequibilidad, como firme candidata³⁷. La AHA y el CDC (Centers for Disease Control) consideran que, de todos los marcadores inflamatorios, sólo la PCR ultrasensible (PCRus) reúne las características necesarias para ser utilizada en la práctica clínica³⁸.

La PCR ultrasensible (PCRus) es el biomarcador inflamatorio mejor caracterizado en la actualidad, y se ha establecido como marcador potencial de riesgo cardiovascular. La PCRus en plasma es una firme candidata para ser utilizada en la práctica clínica, por considerarse que es un predictor independiente de enfermedad coronaria para la población general de ambos sexos y también para los pacientes que han presentado ya manifestaciones clínicas de ECV^{36,37}.

La PCR es miembro de la familia de las proteínas pentáxicas, caracterizada por tener una estructura pentámerica cíclica y una simetría radial, formada por cinco protómeros de 24 kD y 206 aminoácidos, unidos entre sí mediante enlaces no covalentes con capacidad de unirse a una gran variedad de sustancias, como la fosfocolina, la fibronectina, la cromatina, las histonas y las ribonucleoproteínas³⁹.

La diferenciación de los monocitos a macrófagos, que tiene lugar durante el proceso arteriosclerótico, libera moléculas proinflamatorias, entre las que se encuentra la interleucina-6 (IL-6), que activa la liberación en el hígado de marcadores de inflamación como la PCR. Valores elevados (>10 mg/dl) se registran en las infecciones bacterianas, pero mediante el análisis ultrasensible pueden detectarse valores muy inferiores (0-3 mg/dl), que son los que se asocian al proceso arteriosclerótico. Su vida media es superior a las 24 h y sus valores sanguíneos no se alteran por la dieta.

Homocisteína

En el último decenio se han publicado numerosos estudios que relacionan el aumento en los valores de homocisteinemia y las ECV⁴⁰⁻⁴⁴. Sin embargo, el mecanismo por el cual la homocisteína está relacionada con la ECV no está totalmente dilucidado. La homocisteína tiene un efecto citotóxico directo sobre las células endoteliales en cultivo, y se ha observado una alteración de la función endotelial, valorada mediante eco-Doppler, en los individuos con hiperhomocistinemia moderada, y una mejoría de ésta al disminuir la concentración de homocisteína mediante el tratamiento con ácido fólico. Es importante recordar que los valores de homocisteína plasmática están relacionados con los valores de vitamina B₁₂ y de ácido fólico⁴⁵.

La homocisteína puede promover la oxidación de las LDL mediante la producción de especies de oxígeno reactivas, como el peróxido de hidrógeno, y se ha descrito un efecto promotor de la multiplicación de las células musculares lisas y una disminución de la síntesis de ADN en las células endoteliales. Multitud de estudios, prospectivos y retrospectivos, apoyan la hipótesis de que el exceso de homocisteína plasmática se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica^{43,46-48}.

Dimetilarginina asimétrica

La relación establecida entre la concentración de dimetilarginina asimétrica (ADMA) elevada y la disfunción endotelial, así como la posible relación entre los valores de ADMA elevados y la incidencia de accidentes cardiovasculares, han llevado a que varios grupos de investigación hayan estudiado la asociación entre el nivel de ADMA elevado y la muerte de cualquier causa.

Varios estudios indican que los valores plasmáticos de ADMA podrían predecir el riesgo de episodios cardiovasculares. En 2001, Valkonen et al⁴⁹ demostraron que los sujetos de su estudio con valores de ADMA superiores a 0,62 $\mu\text{mol/l}$ (percentil 75) tenían casi 4 veces más riesgo de padecer un episodio coronario agudo. Esta observación también ha sido descrita por otros autores en pacientes con angina inestable, en los que se observó que los pacientes con los valores más elevados de ADMA (>0,62 $\mu\text{mol/l}$, percentil 75) tenían un riesgo 5 veces más elevado de padecer un episodio cardiovascular⁵⁰.

Zoccali et al⁵¹ demostraron que, en pacientes en hemodiálisis, los valores plasmáticos de ADMA son un predictor independiente de mortalidad y riesgo cardiovascular. En este estudio multivariante, solamente la ADMA y la edad resultaron significativamente predictivas, independientemente de la incidencia de episodios cardiovasculares (como la angina de pecho y el infarto) y muerte de cualquier causa. Los pacientes cuya concentración de ADMA en plasma estuvo por encima del percentil 75 tenían un riesgo 3 veces más elevado de experimentar un episodio cardiovascular adverso comparado con los pacientes cuyos valores iniciales de ADMA estaban por debajo de la mediana.

En la actualidad se están realizando numerosos estudios de casos y controles, y ensayos clínicos prospectivos, con una gran variedad de poblaciones de pacientes, para lograr una mayor comprensión del papel de la ADMA como factor de riesgo independiente para la ECV y la mortalidad. Los datos generados en estos estudios ayudarán a determinar el papel de la ADMA como un factor de riesgo y a explorar su papel diagnóstico en diferentes enfermedades.

Factores de riesgo cardiovascular y actividad física

Muchos estudios han investigado el efecto de la actividad física en la alteración de los factores de riesgo asociados

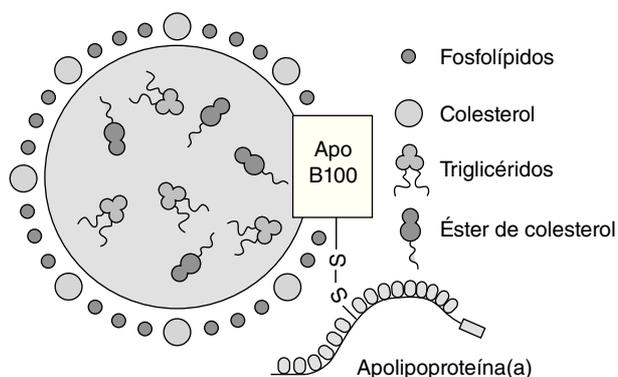


Figura 1 Estructura de la lipoproteína(a).

con las enfermedades cardíacas. El efecto más beneficioso del ejercicio sería en el ámbito del metabolismo oxidativo, influyendo en los valores de lípidos en sangre. Aunque las reducciones en el colesterol total y en el colesterol LDL con el entrenamiento parecen relativamente pequeñas (generalmente menos del 10%), hay incrementos relativamente importantes en el colesterol HDL y considerables reducciones de los triglicéridos. Estudios transversales de deportistas y no deportistas muestran inequívocamente que las personas con mayor grado de actividad aeróbica tienen una mayor concentración de HDL y menores valores de triglicéridos. Sin embargo, los resultados de estudios longitudinales durante períodos largos de entrenamiento son menos claros. Muchos estudios han descrito el incremento de HDL y la reducción de los triglicéridos con el entrenamiento, pero otros han descrito cambios pequeños o ningún cambio. Casi todos los estudios, sin embargo, han mostrado que las proporciones LDL/HDL y colesterol total/HDL disminuyen después del entrenamiento de resistencia, lo que supone un menor riesgo cardiovascular.

Hay que recordar que uno de los factores que debe considerarse, tanto en los lípidos como en el resto de los parámetros bioquímicos expresados como una concentración, cuando se evalúan los cambios con el entrenamiento, son los cambios en el volumen de sangre que afectarán a las concentraciones de plasma con independencia del cambio en el total de lípidos. En el caso de no haberlo tenido en cuenta correctamente, este factor podría explicar algunas de las controversias entre los estudios sobre FRC y ejercicio físico.

Existen datos sólidos que muestran la eficacia del ejercicio en la reducción de la tensión arterial en personas con hipertensión leve o moderada. El entrenamiento de resistencia puede reducir la presión arterial tanto sistólica como diastólica aproximadamente 10 mmHg en individuos con hipertensión esencial moderada.

En relación con los demás factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el ejercicio desempeña un papel en la reducción y en el control del peso y en el control de la diabetes. Se ha descrito que el ejercicio también es efectivo en la reducción y en el control del estrés para reducir la ansiedad⁵².

Mientras que el efecto del ejercicio sobre los FRC "tradicionales" está bien documentado, el efecto que ejerce sobre los FRC "emergentes" no está en todos los casos estudiado ni es totalmente conocido.

Se describe un efecto beneficioso de la práctica de ejercicio físico, ya que disminuye los valores de apolipoproteína B, mientras que no se observa relación entre la actividad física y los valores de apolipoproteína A-1^{53,54}. Otros autores encuentran que la práctica de ejercicio físico a largo plazo no parece modificar los valores de las apolipoproteínas con respecto a los valores en grupos de población sedentaria⁵⁵. Existe relativamente poca información sobre los valores de lipoproteína(a) en la población joven, aunque algunos estudios han confirmado la relación favorable de la actividad física habitual y los valores de lipoproteína(a)^{53,55}.

Los estudios mencionados anteriormente han sido realizados por distintos autores en grupos de población diferentes y no existe en la bibliografía ningún estudio en el que se analice a la vez la influencia del ejercicio físico agudo y la influencia del ejercicio continuado (entrenamiento) en los

valores de apolipoproteínas A-1, B y lipoproteína(a), en el mismo grupo de individuos.

El efecto beneficioso del ejercicio físico también parece relacionado con sus efectos sobre el proceso inflamatorio. El ejercicio agudo produce a corto plazo una respuesta inflamatoria transitoria, reflejada en un incremento de los reactantes de fase aguda y las citocinas, que es proporcional a la cantidad de ejercicio y al daño muscular. Sin embargo, la actividad física regular (entrenamiento) se ha asociado con una respuesta antiinflamatoria crónica que se reflejaría en los valores de reactantes de fase aguda como la PCR ultrasensible, y se relacionan también con lípidos y lipoproteínas⁵⁶⁻⁵⁸.

Algunos factores, como el índice de masa corporal, el sexo, el tiempo de toma de muestra tras el ejercicio o la dieta, tienen cierto grado de influencia sobre la respuesta a la actividad física de la PCR ultrasensible⁵⁷. Un factor que debe tenerse en cuenta es que los estudios existentes, que examinan los efectos del ejercicio físico agudo sobre los valores de PCR ultrasensible, no suelen realizar una corrección de la concentración de acuerdo a los cambios en el volumen de plasma secundarios al ejercicio⁵⁷. Los resultados obtenidos deberían ser corregidos individualmente según su nivel de hemoconcentración o hemodilución postejercicio⁵⁹.

Con respecto a la homocisteína, estudios en grandes grupos de población han demostrado que la práctica habitual de ejercicio físico es un factor reductor de los valores plasmáticos de homocisteína^{46,60,61}. Sin embargo, otros estudios muestran que el ejercicio físico agudo eleva los valores de homocisteína^{62,63}. Estudios más recientes de nuestro grupo de trabajo⁶⁴ muestran aumentos de homocisteína plasmática, tanto la total como la reducida, después de ejercicios muy intensos, y esos aumentos son independientes del tipo de ejercicio y del nivel de vitaminas, pero podrían estar relacionados con cambios en la función renal⁶⁴. El mecanismo por el cual esto sucede no ha sido dilucidado, pero el estudio de las alteraciones del estado redox de la homocisteína puede ser una vía de aproximación para tratar de comprender el mecanismo subyacente. A su vez, el estudio de su relación con las concentraciones plasmáticas de NO, ADMA y sus metabolitos próximos podría ser una vía de aproximación hacia el mecanismo por el cual el ejercicio físico agudo produce una elevación de los valores de homocisteína, mientras que la práctica habitual (entrenamiento) de ejercicio moderado parece ser un modulador beneficioso de los valores de homocisteína. También relacionado con la homocisteína, es el hecho demostrado de que la práctica regular de actividad física produce una serie de efectos beneficiosos sobre el metabolismo oxidativo, que se traducen en un menor estrés oxidativo y una mayor capacidad de defensa ante los daños oxidativos, al aumentar la actividad de los sistemas antioxidantes endógenos y aumentar la resistencia de las partículas de LDL a la oxidación^{64,65}. Todo ello se traduce en una reducción de los valores de la LDL oxidada y de los marcadores sistémicos de inflamación, como se explica en la revisión realizada por Arquer et al⁶⁵ en 2010.

A pesar de que el papel de la ADMA como marcador de riesgo cardiovascular se ve reflejado en el incremento de estudios clínicos y publicaciones científicas al respecto, no existe en la literatura ningún estudio sobre el efecto produ-

cido por el ejercicio físico agudo ni por el entrenamiento en los valores plasmáticos de ADMA.

Así pues, son necesarios más estudios científicos que valoren el efecto del ejercicio físico agudo y el crónico (entrenamiento) en los factores de riesgo cardiovascular emergentes, sobre todo en la homocisteína y en la ADMA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda del Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III, FIS (PI020665).

Bibliografía

- Kannel W, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
- Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41:279-81.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-97.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
- Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation.* 1999;100:988-98.
- Stamler J, Wentworth DN, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986;256:2823-8.
- The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765-74.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350:757-64.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999;100:354-60.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA.* 1979;241:2035-8.
- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis.* 1998;137 Suppl 1:S65-73.
- Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-33.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apo B/apo A-I ratio is better than cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:1355-63.
- Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006;259:493-519.
- Tornvall P, Bavenholm P, Landou C, de Faire U, Hamsten A. Relation of plasma levels and composition of apolipoprotein B-containing lipoproteins to angiographically defined coronary artery disease in young patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88 (5 Pt 1):2180-9.
- Sniderman AD. Apolipoprotein B and apolipoprotein AI as predictors of coronary artery disease. *Can J Cardiol.* 1988;4 Suppl A:24A-30A.
- Sedlis SP, Schechtman KB, Ludbrook PA, Sobel BE, Schonfeld G. Plasma apoproteins and the severity of coronary artery disease. *Circulation.* 1986;73:978-86.
- Wagner AM, Jorba O, Rigla M, Alonso E, Ordóñez-Llanos J, Pérez A. LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2002;39:215-20.
- Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet.* 2003;361:777-80.
- Planella T, Cortes M, Martinez-Bru C, Gonzalez-Sastre F, Ordoñez-Llanos J. Calculation of LDL-cholesterol by using apolipoprotein B for classification of nonchylomicronemic dyslipemia. *Clin Chem.* 1997;43:808-15.
- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):7B-12B.
- Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl M:M8-M14.
- Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88:935-40.
- Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PWF, et al. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem.* 1999;45:1039-46.
- Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science.* 1989;246:904-10.
- Rubiés-Prat J. Lipoproteína(a): del genotipo al riesgo cardiovascular, pasando por el fenotipo. *Clin Invest Arterioscler.* 2004;16:151-3.

30. Moeslinger T, Fiedl R, Volf I, Brunner M, Koller E, Spieckermann PG. Inhibition of nitric oxide synthesis by oxidized lipoprotein(a) in a murine cell line. *FEBS Lett.* 2000;478:95-9.
31. VonEckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:434-9.
32. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
33. Nishino M, Malloy MJ, Naya-Vigne J, Russell J, Kane JP, Redberg RF. Lack of association of lipoprotein(a) levels with coronary calcium deposits in asymptomatic postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:314-20.
34. Moliterno DJ, Jokinen EV, Miserez AR, Lange RA, Willard JE, Boerwinkle E, et al. No association between plasma lipoprotein(a) concentrations and the presence or absence of coronary atherosclerosis in African Americans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:850-5.
35. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem.* 2003;49:1785-96.
36. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-43.
37. Shishehbor MH, Bhatt DL. Inflammation and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:131-9.
38. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
39. Healy H, Westhuyzen J. Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2000;30:133-43.
40. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 1998;49:31-62.
41. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr.* 1992;12:279-98.
42. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation.* 1999;99:178-82.
43. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1999;131:352-5.
44. Stehouwer CDA, Weijenberg MP, van den Berg M, Jakobs C, Feskens EJM, Kromhout D. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10-year follow-up. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1895-901.
45. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:2002-6.
46. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvol I, Tverdal A, Nordrehaug E, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA.* 1995;274:1526-33.
47. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Wilson PW, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:1114-9.
48. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA.* 1992;268:877-81.
49. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet.* 2001;358:2127-8.
50. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2003;24:1912-9.
51. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet.* 2001;358:2113-7.
52. Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Med.* 1991;11:143-82.
53. Taimela S, Viikari JS, Porkka KV, Dahlen GH. Lipoprotein(a) levels in children and young adults: the influence of physical activity. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatr.* 1994;83:1258-63.
54. Mackinnon LT, Hubinger LM. Effects of exercise on lipoprotein(a). *Sports Med.* 1999;28:11-24.
55. Thomas NE, Baker JS, Davies B. Established and recently identified coronary heart disease risk factors in young people: the influence of physical activity and physical fitness. *Sports Med.* 2003;33:633-50.
56. Kaspis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1563-9.
57. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med.* 2006;36:443-58.
58. Gonzales-Ordóñez AJ, Venta R, Terrados N, Arias A, Macías-Robles MD. Association between sensitivity for activated protein C (APC) and lipid or lipoprotein levels. *Thromb Haemost.* 2002;88:1069-70.
59. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volume of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol.* 1974;37:247-8.
60. Bailey D, Davies B, Baker J. Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1058-66.
61. König D, Bissé E, Deibert P, Müller H-M, Wieland H, Berg A. Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance-trained men: interactions with plasma folate and vitamin B₁₂. *Ann Nutr Metab.* 2003;47:114-8.
62. Wright M, Francis K, Cornwell P. Effect of acute exercise on plasma homocysteine. *J Sports Med Phys Fitness.* 1998;38:262-5.
63. De Créé C, Malinow MR, van Kranenburg GP, Geurten PG, Longford NT, Keizer HA. Influence of exercise and menstrual cycle phase on plasma homocyst(e)ine levels in young women—a prospective study. *Scand J Med Sci Sports.* 1999;9:272-8.
64. Venta R, Cruz E, Valcárcel G, Terrados N. Plasma vitamins, amino acids, and renal function in postexercise hyperhomocysteinemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:1645-51.
65. Arquer A, Elosua R, Marrugat J. Actividad física y estrés oxidativo. *Apunts Med Esport.* 2010;45:30-9.