

JOSÉ SABÁN RUIZ

# CONTROL GLOBAL DEL RIESGO CARDIOMETABÓLICO

La disfunción endotelial como diana  
preferencial

VOLUMEN I

Bases fisiopatológicas, clínicas y diagnósticas de los factores de riesgo  
cardiovascular. Patogenia de las lesiones de los órganos diana



© José Sabán Ruiz, 2012 (Libro electrónico)

© José Sabán Ruiz, 2009 (Libro en papel)

Reservados todos los derechos

No está permitida la reproducción total o parcial de esta publicación, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso y por escrito de los titulares del Copyright.

**Ediciones Díaz de Santos**  
**Albasanz, 2**  
**28037 Madrid**

<http://ediciones.diazdesantos.es>  
[ediciones@diazdesantos.es](mailto:ediciones@diazdesantos.es)

**ISBN 978-84-9969-297-5 (Libro electrónico)**

**ISBN 978-84-7978-878-0 (Libro en papel)**

# Índice alfabético de autores



## DIRECTOR

### José Sabán Ruiz

Profesor Asociado Universidad Alcalá de Henares. Jefe de la Unidad de Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

## AUTORES

### Ana Alonso Pacho

Licenciada en Bioquímica. Unidad de Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### Antonio Allona Almagro

Médico Adjunto. Servicio de Urología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### Santiago Aréchaga Uriarte

Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### Enrique Asín Cardiel

Jefe de Servicio. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Profesor Asociado. Universidad de Alcalá de Henares. Director del Instituto de Enfermedades del Corazón (HRyC) y Presidente de Honor de la Sociedad Española de Cardiología.

### Ana Isabel Bajo Martínez

Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital del Norte. Madrid.

### Enrique Bernal Morell

Médico Adjunto. Servicio Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía Murcia.

### María Calbacho Robles

Médico Adjunto. Servicio Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### Jose Luis Calleja López

Profesor Asociado Universidad Alcalá de Henares. Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### David Coca Robinot

Médico Adjunto. Servicio de Radiología. Hospital Ruber Internacional. Madrid.

### Carmen Cuesta Gimeno

Jefe de Servicio. Servicio Cirugía Vascul. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Profesora Asociada. Universidad de Alcalá de Henares.

### Antonio Luis Cuesta Muñoz

Fundación IMABIS. Dpto. Endocrinología y Nutrición. Hospital Carlos Haya. Málaga.

### Ana de Andrés Martín

Médico Adjunto. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### Cristina de Castro Guerin

Médico Adjunto. Servicio de Urología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### Nuria de la Torre Alonso

Licenciada en Biología. Unidad de Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

### Jose Luís Díez Jimenez

Jefe de Sección. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### Rosa Maria Fabregate Fuente

Enfermera Educadora en Diabetes, Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular. Unidad de Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

## VIII *Índice alfabético de autores*

### **Martín Fabregate Fuente**

Ingeniero Industrial. Bioestadístico. Unidad de Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Eva Fernández Cofrades**

Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Puertollano. Ciudad Real.

### **Pablo Gallo González**

Médico Adjunto. Servicio Cirugía Vascular. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Nuria García-Barragán**

Médico Adjunto. Servicio de Neurología. Unidad de ICTUS. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Ricardo García Navas**

Médico Adjunto. Servicio de Urología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Ignacio Gómez García**

Médico Adjunto. Servicio de Urología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Jorge Haurie Girelli**

Médico Adjunto. Servicio Cirugía Vascular. Hospital de Valme. Sevilla.

### **Elena Marín Manzano**

Médico Adjunto. Servicio Cirugía Vascular. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Irene Marín Marín**

Médico Adjunto. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

### **Judith Márquez Nieto**

Licenciada en Biología. Unidad de Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Jaime Masjuan Vallejo**

Médico Adjunto. Servicio de Neurología. Unidad de ICTUS. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Covadonga Mendieta Azcona**

Médico Adjunto. Servicio Cirugía Vascular. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

### **Santiago Moreno Guillén**

Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

### **Begoña Monge Maillo**

Médico Adjunto. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Santiago Navío Niño**

Jefe de Sección. Servicio de Urología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Guillermo Núñez de Arenas**

Médico Adjunto. Servicio Cirugía Vascular. Hospital de Valme. Sevilla.

### **Cristina Quicios Dorado**

Médico Adjunto. Servicio de Urología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Sandra Redondo López**

Médico Adjunto. Servicio Cirugía Vascular. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Dolores Rey Zamora.**

Médico Adjunto. Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Moisés Rubio García**

Médico Adjunto. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Marco Sales Sanz**

Médico Adjunto. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Elena Sánchez-Largo Uceda**

Médico Adjunto. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

### **Olivia Sánchez Sánchez**

Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Enrique Sanz Mayayo**

Médico Adjunto. Servicio de Urología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Susana Tello Blasco**

Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Elena Torres Suárez**

Médico Adjunto. Unidad de Patología Endotelial. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Arturo Ugalde Canitrot.**

Médico Adjunto. Servicio de Neurofisiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

### **Agustín Utrilla López**

Médico Adjunto. Servicio Cirugía Vascular. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### **Carlos Veiga de la Jara**

Médico Adjunto. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

# Índice



Índice alfabético de autores .....	VII
Prólogo .....	XIII
Presentación .....	XV

## I. LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL COMO NEXO DE UNIÓN ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO, LA INSULINRESISTENCIA Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

### I-1. HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

1. **Perspectiva histórica. Personajes más relevantes de la patología cardiovascular. Principales avances del siglo XX.** *R. Fabregate, J. Sabán, M. Fabregate, A. Utrilla* ..... 5
2. **Epidemiología de la enfermedad cardiovascular.** *E. Fernández, J. Sabán, M. Fabregate, R. Fabregate..* 31

### I-2. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y ATEROSCLEROSIS

3. **El endotelio sano y enfermo. El papel estelar del óxido nítrico y de la angiotensina II. Importancia de la mitocondria. Conceptos de «disfunción, síndrome y patología endoteliales».** *J. Márquez, J. Sabán, N. de la Torre* ..... 81
4. **Aterosclerosis y arteriosclerosis. Diferencias estructurales y funcionales. Histopatología evolutiva de la aterosclerosis. Patogenia centrada en la disfunción endotelial. Aterotrombosis.** *J. Sabán, A. Alonso.....* 111
5. **La enfermedad cardiovascular como proceso autoinmune.** *M. Rubio, A. de Andrés, J. Sabán.....* 127

### I-3. FISIOPATOLOGÍA

6. **Insulinresistencia e inflexibilidad metabólica. Interacción monocito-adipocito. Análisis crítico del Síndrome Metabólico.** *J. Sabán, R. Fabregate.....* 145
7. **Los receptores nucleares PPAR. Su enclave entre la enfermedad metabólica y cardiovascular.** *E. Bernal, O. Sánchez, I. Marín, J. Sabán* ..... 179

### I-4. GENÉTICA

8. **Importancia de la genética en la enfermedad cardiovascular.** *J. Márquez, J. Sabán, D. Rey.....* 193

## II. FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

### II-1. OBESIDAD

9. La obesidad como entidad pluripatológica. Epidemiología. Sistemas neurohormonales. A. L. Cuesta, J. Sabán..... 245

### II-2. HIPERGLUCEMIA

10. Hiperglucemia crónica. Clasificación de los estados hiperglucémicos. Fisiopatología. Diagnóstico. Hiperglucemia intrahospitalaria. J. Sabán, O. Sánchez ..... 283
11. La diabetes mellitus como enfermedad sistémica. Epidemiología y patogenia de las complicaciones crónicas. J. Sabán, M. Fabregate, N. de la Torre, O. Sánchez, E. Bernal ..... 303
12. Diabetes monogénica y diabetes latente autoinmune del adulto (LADA). A. L. Cuesta, R. Fabregate, J. Sabán ..... 351

### II-3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

13. La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular. Diagnóstico, clasificación y estratificación del riesgo. J. Sabán, O. Sánchez, M. Fabregate ..... 367
14. Patogenia de la HTA esencial. Interacción entre genética e insulinresistencia. J. Sabán, O. Sánchez. 385
15. Fisiopatología de la HTA. La disfunción endotelial en la antesala de las complicaciones hipertensivas. J. Sabán, O. Sánchez ..... 395
16. Registro de la presión arterial. Modalidades, normas y controversias. J. Sabán, R. Fabregate, M. Fabregate, O. Sánchez ..... 405
17. Fisiopatología y claves diagnósticas de la HTA secundaria. J. Sabán, L. Díez, S. Redondo, A. I. Bajo.. 425
18. HTA en la infancia y en el adulto joven. M. Calbacho, A. Ugalde, J. Sabán..... 455
19. HTA del anciano. M. Calbacho, A. Ugalde, J. Sabán ..... 463

### II-4. TABACO

20. El papel determinante del tabaco en la disfunción endotelial, la insulinresistencia y la enfermedad cardiovascular. R. Fabregate, J. Sabán..... 473

### II-5. DISLIPEMIAS

21. Bases fisiológicas del metabolismo lipídico. Clasificación de las dislipemias. Diagnóstico. Impacto cardiovascular. J. Sabán, R. Fabregate..... 487
22. Dislipemias primarias. Efecto diferencial sobre el aparato cardiovascular. J. Sabán, S. Tello ..... 507
23. Dislipemias secundarias. J. Sabán, S. Tello ..... 519
24. El colesterol-HDL como factor polivalente en la protección del endotelio. B. Monge, J. Sabán..... 531
25. Esfingolípidos y aterosclerosis. O. Sánchez, J. Sabán..... 547
26. Dislipemia postprandrial. El endotelio como diana preferencial. O. Sánchez, J. Sabán..... 553

### II-6. MISCELÁNEA

27. Controversias sobre la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular. S. Aréchaga, J. Sabán.. 567
28. La psique como FRCV. Impacto cardiovascular de la interacción personalidad-estrés. R. Fabregate, J. Sabán..... 575
29. La menopausia como «status» de alto riesgo cardiovascular. B. Monge, J. Sabán..... 583

**III. NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR****III-1. FACTORES HEMODINÁMICOS**

30. Nuevos factores hemodinámicos. *O. Sánchez, R. Fabregate, M. Fabregate, E. Bernal, J. Sabán* ..... 595

**III-2. FACTORES METABÓLICOS**

31. Factores metabólicos I. Homocisteína, lipoproteína (a). *O. Sánchez, R. Fabregate, J. Sabán* ..... 609
32. Factores metabólicos II. Microalbuminuria y tasa de filtrado glomerular. *O. Sánchez, R. Fabregate, J. Sabán* ..... 623

**III-3. MISCELÁNEA**

33. Marcadores inmunológicos de la disfunción endotelial y de la aterosclerosis. *M. Rubio, A. de Andrés, N. de la Torre, J. Sabán* ..... 637
34. Factores hematológicos. *M. Calbacho, R. Fabregate, N. de la Torre, J. Sabán* ..... 657
35. Factores infecciosos. *E. Sánchez-Largo, O. Sánchez, D. Coca, S. Moreno, J. Sabán* ..... 665

**IV. LESIONES DE LOS ÓRGANOS DIANA****IV-1. OFTALMOLÓGICAS**

36. Retinopatía hipertensiva. *C. Veiga, E. Torres, M. Sales* ..... 687
37. Retinopatía diabética. *C. Veiga, M. Sales, E. Torres* ..... 699
38. Complicaciones vasculares retinianas. *C. Veiga, M. Sales, E. Torres* ..... 711

**IV-2. NEFROLÓGICAS**

39. Nefropatías vascular e hipertensiva. *O. Sánchez, E. Bernal, J. Sabán* ..... 723
40. Nefropatía diabética. *O. Sánchez, E. Bernal, J. Sabán* ..... 733

**IV-3. CARDIOLÓGICAS**

41. Cardiopatías asociadas al síndrome metabólico. Cardiopatía hipertensiva. *J. Sabán, O. Sánchez, E. Asín Cardiel* ..... 747
42. Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético. *A. Ugalde* ..... 763
43. Insuficiencia cardiaca. Activación neurohormonal y disfunción endotelial como procesos dinamizadores. *J. L. Calleja, J. Sabán* ..... 775

**IV-4. MISCELÁNEA**

44. Enfermedad cerebrovascular. Ictus aterotrombótico. Ictus lacunar. *N. García-Barragán, J. Masjuan* ..... 797
45. Arteriopatía ocliterante de los miembros inferiores. *G. Núñez de Arenas, J. Haurie, S. Redondo, P. Gallo, E. Marín, A. Utrilla* ..... 807
46. Aneurismas arteriales. *P. Gallo González, J. Haurie, S. Redondo López, G. Núñez de Arenas, C. Mendieta, C. Cuesta* ..... 815
47. Impotencia coeundi en el paciente diabético. Punto de encuentro de las complicaciones vasculares y neurológicas. *C. Quicios, I. Gómez, C. De Castro, R. García, E. Sanz, S. Navío, A. Allona* ..... 823
48. Implicaciones vasculares en la historia natural de la enfermedad de Alzheimer. *O. Sánchez, J. Sabán* ..... 835

**V. ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

**V-1. MODELOS DE RIESGO**

<b>49. Introducción al riesgo cardiovascular. Estudio Framingham. <i>M. Fabregate, J. Sabán, E. Sánchez-Largo, D. Coca</i> .....</b>	<b>849</b>
<b>50. Modelos europeos: PROCAM y SCORE. <i>M. Fabregate, E. Sánchez-Largo, J. Sabán</i> .....</b>	<b>863</b>
<b>51. Estimación del riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2. UKPDS Risk Engine. Modelo Arquímedes. <i>M. Fabregate, D. Coca, E. Sánchez-Largo, J. Sabán</i> .....</b>	<b>875</b>

**IV-2. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS**

<b>52. Limitaciones actuales y perspectivas futuras del riesgo cardiovascular. <i>M. Fabregate, J. Sabán</i> .....</b>	<b>883</b>
<b>Índice analítico .....</b>	<b>897</b>

# Prólogo



Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año mueren por enfermedad cardiovascular 17 millones de personas en el mundo, lo que supone la principal causa de mortalidad y de incapacidad, justificando un tercio de todos los fallecimientos. Si no se emprenden acciones preventivas excepcionales, en el año 2020 esta cifra se incrementará por aumento de la mortalidad asociada a cada uno de los llamados «factores de riesgo cardiovascular». En España las enfermedades cardiovasculares también están experimentando un crecimiento. El envejecimiento de la población tiene mucho que decir en la eclosión de la enfermedad cardiovascular, pero más importantes parecen ser la obesidad, la diabetes y el sedentarismo, el tabaquismo y el estrés.

Para un mejor conocimiento de la patología cardiovascular, la contribución de la epidemiología ha sido fundamental, de la que fueron pioneros Albert Levine, primer epidemiólogo cardiovascular que habló de factores predisponentes a la aterotrombosis, y Lewis A. Conner, fundador de la American Heart Association, quien advirtió de la epidemia de la enfermedad cardiovascular en el futuro, hoy nuestro presente. Desde la puesta en marcha sucesivamente de los estudios Framingham, 7 países y MRFIT hasta los más recientes PROCAM y SCORE Project se ha venido dibujando un panorama de la patología aterotrombótica en el que el enfermo se reduce a un cúmulo de factores, llamados de riesgo, y a una estimación, basada en modelos matemáticos, de su probabilidad de sufrir un evento cardiovascular. Dicha estimación resulta por desgracia muchas veces inexacta, y así un porcentaje no despreciable de enfermos considerados de bajo riesgo fallecerán a corto-medio plazo de un infarto de miocardio.

Por otra parte, recientes publicaciones han demostrado que la incorporación de marcadores inflamatorios (CRP, BNP, LPAP A<sub>2</sub>) e indicadores precoces fácilmente accesibles de exploración y de imagen de enfermedad aterotrombótica no coronaria (ABI periférico e IMT carotideo, como ejemplos respectivos) mejora la capacidad predictiva de los modelos de riesgo coronario y cerebrovascular. Este es uno de los temas centrales de la magnífica obra del Dr. Sabán *Control global del riesgo cardiometabólico*. Dentro de este contexto, en la obra también se detallan diversos aspectos de disfunción bioquímica en relación al endotelio como diana preferencial de interés fisiopatológico, aludiendo especialmente a las extraordinarias contribuciones por parte de Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad, quienes recibieron de forma conjunta el Premio Nobel de Medicina en el año 1998. Pero de especial interés, cara al presente incremento de la enfermedad cardiovascular, marcado especialmente por la diabetes y la obesidad, es el énfasis desde los primeros capítulos en la interrelación de los procesos de disfunción endotelial con la insulinresistencia, cuyo papel en los últimos años venía siendo postergado.

Desde una perspectiva clínico-práctica, los autores presentan el *riesgo cardiometabólico* como una herramienta clínica que debe ser manejada con absoluta rigurosidad y conociendo su verdadero significado así como su relación con el Síndrome Metabólico. En relación con el mismo, no solo son importantes los componentes del Síndrome Metabólico sino también los antecedentes familiares, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y los llamados «factores de riesgo emergentes», especialmente los relacionados con la inflamación mencionados anteriormente. Sin embargo, en el terreno del riesgo y particularmente de la prevención cardiovascular, si queremos caminar hacia un futuro más halagüeño, en mi opinión tenemos que apoyarnos cada vez más en datos de imagen y eventualmente genéticos. No obstante, tal apoyo solo puede justificarse si los objetivos primarios de evaluación clásica de los factores de riesgo se han cumplido. Dentro de este contexto, según la herramienta de calidad «Quality and Outcomes Framework» (QOF) aplicable tanto en el mundo de las finanzas como en el de la medicina, el 70% de nuestros enfermos deberían estar en los

## XIV Prólogo

objetivos. ¿Lo están? En referencia al último informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA 2007), menos del 50% de nuestros pacientes hipertensos, dislipémicos o diabéticos, se encuentran dentro de los objetivos de control; y en lo relacionado con el colesterol LDL, diana preferencial de la prevención secundaria, los estudios HISPALIPID y REALITY nos enseñan que estamos muy lejos de los criterios de calidad apuntados. Sin duda, la obra nos revela el trasfondo de la enfermedad aterotrombótica así como sus mecanismos lesionales, y con esta base nos conciencia de la importancia de la aplicación estricta de las guías.

Sin duda los autores han elegido un buen momento para el lanzamiento de «Control global del riesgo cardiometabólico». En primer lugar debemos concienciar a la clase médica, pública y política de la importancia de promover la salud y prevenir la enfermedad cardiovascular, ello como una de las más altas prioridades en el terreno social y económico del momento presente. En segundo lugar, la clase médica se encuentra al frente de una serie de debates surgidos con respecto a la enfermedad cardiovascular que el libro puntualiza acertadamente. Así, estudios como el ONTARGET y ACCOMPLISH en el campo de la hipertensión; ASTEROID, TNT, IDEAL, ENHANCE y CASHMERE en el campo del tratamiento hipolipemiente; y ACCORD, ADVANCE y VADT en el campo de la diabetes, no solo están de gran actualidad, sino que en muchos casos han sido objeto de polémica. La lectura del libro nos ayudará a todos a interpretar mejor sus resultados, tanto desde el punto de vista epidemiológico como fisiopatológico, más allá de la lectura fría de unos resultados numéricos.

El abordaje multidisciplinario de la obra, con importantes colaboraciones de diferentes especialidades médicas, hace que la consideremos una obra importante y puntual. Mi felicitación al Dr. Sabán y su equipo por haber hecho posible el sueño de muchos médicos, reunir en un sólo tratado, y con un lenguaje al mismo tiempo sencillo y moderno, los principales avances en la enfermedad aterotrombótica, poniendo a nuestra disposición las bases sobre las que asentar las estrategias de su prevención.

VALENTÍN FUSTER, MD. PhD  
Professor of Medicine, Mount Sinai School of Medicine and  
Director of the «Mount Sinai Heart Center», New York, NY  
Past President of American Heart Association & World Heart Federation

# Presentación



*Control global del riesgo cardiometabólico. La disfunción endotelial como diana preferencial* es, ante todo, el fruto de un esfuerzo colectivo en pro de una idea: reunir de una forma integrada, exhaustiva y al mismo tiempo práctica, la información más relevante sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular. Pretende ser de utilidad a médicos de diferentes ámbitos y niveles, poniendo a su disposición tanto las bases o fundamentos imprescindibles para introducirse en este campo como los últimos avances fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos. Teniendo en cuenta que los cambios en este campo de la medicina son vertiginosos, el texto proporciona información precisa sobre el momento en el que se hizo una aportación relevante y lo que eso supuso para los diferentes tipos de patologías interrelacionadas. Al mismo tiempo, el libro nos lleva de un capítulo a otro de una forma dinámica para que nosotros mismos amplíemos nuestros conocimientos en función de los interrogantes que nos plantea el enfermo.

Como aportación novedosa, se ha tratado de dar unidad a sus contenidos a partir de los dos ejes que presumiblemente conformarán, junto con la genética y la imagen, la base de la medicina cardiovascular del futuro: el riesgo cardiometabólico y la disfunción endotelial. A pesar de la vigente actualidad de ambos conceptos, no se trata de un libro oportunista, sino de una necesidad para nuestro trabajo diario, ya que son el sustrato de multitud de patologías que están interrelacionadas y que raramente aparecen de forma aislada.

En los últimos años ha emergido el término *cardiometabólico* con diferentes acepciones. Introducido en el año 2000 por Pescatello y VanHeest para referirse a la obesidad, irrumpe con fuerza en 2001, cuando Sowers, Epstein, y Fröhlich denominaron como *síndrome cardiometabólico* una ampliación del concepto de *síndrome metabólico*, al que añadieron los biomarcadores inflamatorios y de disfunción endotelial. En el 2005, Kahn, Buse, Ferrannini y Stern utilizan por vez primera el término *riesgo cardiometabólico*, que complementa el riesgo asociado con el síndrome metabólico, añadiéndole factores de riesgo clásicos no relacionados con la *resistencia a la insulina*. El concepto de riesgo cardiometabólico nos parece tan simple como revolucionario por seleccionar de una forma absoluta la población de riesgo. Las diferencias con el *riesgo cardiovascular*, al cual no sustituye sino que complementa, serían las siguientes: I) El riesgo cardiovascular es un concepto estadístico y epidemiológico, mientras que el riesgo cardiometabólico es un concepto clínico. II) El riesgo cardiovascular es unidireccional y de esta forma los factores de riesgo preceden a la enfermedad cardiovascular; por el contrario, el concepto de riesgo cardiometabólico es bidireccional, sin establecer a priori que los factores de riesgo deban preceder a la enfermedad cardiovascular y por tanto, una vez diagnosticada ésta, alerta al médico sobre la necesidad de investigarlos y tratarlos adecuadamente para evitar una recurrencia. III) Su relación con el síndrome metabólico es el punto de discrepancia más importante. El riesgo cardiovascular considera al síndrome metabólico como la suma de factores de riesgo, mientras que, en el riesgo cardiometabólico, el síndrome metabólico sería un marcador dual, tanto de diabetes mellitus futura como de enfermedad cardiovascular.

Con respecto al endotelio, el otro eje de la obra, su papel activo y regulador de toda la celularidad circundante le ha otorgado un protagonismo creciente en la literatura científica de la patología cardiovascular, generando un nuevo lenguaje de difícil asimilación por el médico clínico. En los últimos años, eminentes investigadores extranjeros (Yudkin, Ridker, Caballero, Stehouver) y españoles (Fuster, López-Farré, Díez, Lahera, Cachorfeiro, y Lamas) se han destacado en este campo con un acercamiento progresivo desde la biología clínica, allanando el camino para su comprensión. Muchas de sus enseñanzas están recogidas en la obra.

## **XVI** *Presentación*

Sin duda, el enfermo prototipo de elevado riesgo cardiometabólico y de disfunción endotelial es el enfermo diabético. Esta enfermedad encarna como ninguna otra el enfoque bidireccional, y es por excelencia el prototipo de enfermedad cardiometabólica, mucho más que el Síndrome Metabólico y la propia obesidad. Junto a ello, la diabetes representa el paradigma del daño endotelial multifactorial, en el que sobre una base genética inciden factores de riesgo clásicos y emergentes, dando lugar a la activación en cadena de los mecanismos inflamatorios, proliferativos y trombogénicos a nivel vascular.

El libro, en definitiva, además de aportar las últimas novedades científicas, pone al alcance de cada médico lo que menos conoce del enfermo cardiovascular. Ahora que la diabetes es de gran interés para el cardiólogo y la enfermedad coronaria para el endocrinólogo, un enfoque global puede ser más necesario que nunca. Por otra parte, al médico de atención primaria, al que se le ha otorgado la enorme responsabilidad del manejo de la diabetes y de la hipertensión por ser patologías de alta prevalencia, le proporciona las bases teóricas y prácticas necesarias para su difícil tarea.

Por último, agradecer y felicitar a todos mis colaboradores por su excelente trabajo, en especial a Olivia Sánchez, Rosa Fabregate y Martín Fabregate, sin cuya ayuda la obra hubiese sido una tarea imposible. Aunque ningún libro está pensado para ocupar un espacio vacío en una biblioteca, por el enorme esfuerzo e ilusión volcados en la presente obra, su utilidad en la consulta diaria sería nuestra mejor recompensa.

J. SABÁN RUIZ

**I**

**LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL COMO  
NEXO DE UNIÓN ENTRE LOS FACTORES  
DE RIESGO, LA INSULINRESISTENCIA  
Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**



**I-1**

**HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA  
DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**



## Perspectiva histórica

### Personajes más relevantes de la patología cardiovascular. Principales avances del siglo XX

R. Fabregate, J. Sabán, M. Fabregate, A. Utrilla

#### INTRODUCCIÓN

PREHISTORIA Y PRIMERAS CIVILIZACIONES  
HISTORIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DESDE  
EL RENACIMIENTO HASTA NUESTROS DÍAS  
Anatomofisiología del aparato cardiovascular  
Aterosclerosis y aterotrombosis  
Endotelio y disfunción endotelial  
Enfermedad coronaria (EC)  
Enfermedad cerebrovascular  
Enfermedad arterial periférica  
Riesgo cardiovascular  
PRINCIPALES AVANCES DEL SIGLO XX  
Electrocardiografía

Cardiología preventiva  
Hipótesis lipídica de la aterosclerosis  
Unidades Coronarias  
Ecocardiografía  
Terapia trombolítica  
Cateterismo cardíaco y angiografía coronaria  
Cirugía cardíaca  
Desfibriladores cardíacos implantables automáticos  
Angioplastia periférica y coronaria  
LA ASPIRINA: HISTORIA E IMPORTANCIA  
BIBLIOGRAFÍA

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular, tal como la entendemos hoy día, tiene unos cimientos sólidos en la historia de la Medicina de los dos últimos siglos, aunque como veremos luego existen datos procedentes de las antiguas civilizaciones. En este capítulo resaltaremos los hechos más destacados en la anatomofisiología cardiovascular, la fisiopatología y grandes avances diagnósticos y terapéuticos, prestando especial atención a la biografía de los personajes que con su aportación fundamental han escrito las páginas más brillantes de esta historia.

Sin duda podemos citar a Leonardo da Vinci como figura más insigne por poner la primera piedra sin la cual hoy los trabajos de Eugene Braunwald o Valentín Fuster, entre otros, no habrían podido desarrollarse. Como muestra, en la biblioteca real del Castillo de Windsor se muestran 50 planchas sobre el corazón y los vasos; en ellas se recogen, entre otros detalles anatómicos, las cuatro cavidades cardíacas, el nacimiento de las arterias coronarias y las válvulas sigmoideas de la aorta.

Las primeras referencias históricas relevantes del conocimiento del árbol vascular las encontramos en los papiros de Smith y Ebers. En el «Papiro de Smith» (Figura 1.1) se describe de forma incipiente la anatomía del corazón y de los vasos periféricos, y se hace la primera

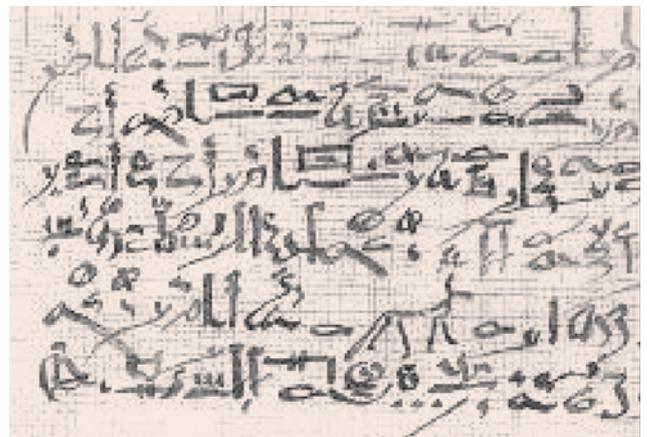


Figura 1.1. Papiro de Smith (1550 a.C.).

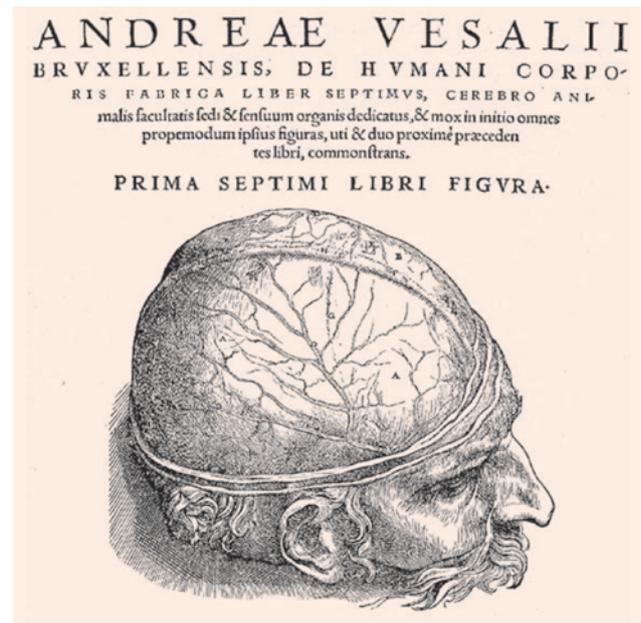
## 6 Control global del riesgo cardiometabólico

descripción del ictus. En el «Papiro de Ebers», de la misma época, se habla de «inflamación de las venas» definiendo las varices como «serpentina dura, con muchos nudos y como si se inflase con aire...». Eran tratadas mediante cauterización. También encontramos una referencia al tratamiento de las úlceras de las extremidades, a las que se les aplicaban apósitos de levadura. El tratamiento con apósitos también aparece en otras fuentes de la antigüedad, y así en el Libro de los Reyes de la *Biblia*, puede leerse que Isaías aplicaba al rey Ezequiel un emplasto de pescado seco amasado con agua para curar una úlcera crónica.

De la medicina griega clásica destacamos las figuras de Aristóteles y Herófilo. Al primero se le atribuye una primera visión aproximada del la función de bomba del corazón y la distribución de la sangre por el árbol vascular. Al segundo, la capacidad de diferenciar por vez primera las arterias (que contendrían sangre y neuma) de las venas (que contendrían solamente sangre), llegando incluso a describir la *Phleps Arteroides* o «vena arteriosa» que correspondería a la arteria pulmonar. Cinco siglos después, en la Roma antigua, Galeno diferencia con claridad la estructura de la pared de arterias y venas, así como la calidad de la sangre que contienen, pero la medicina romana no aporta grandes novedades terapéuticas, manteniéndose la cauterización como única técnica curativa, al margen de las sangrías, practicadas durante siglos en relación a supuestas propiedades terapéuticas, tratamiento que está de vigente actualidad en la patología cardiovascular del siglo XXI por la eclosión del síndrome de hiperferritinemia asociado al síndrome metabólico.

En el siglo XIII, y en el seno de una extendida cultura árabe, que presta gran atención al desarrollo de la medicina, Avicena aún considera que el ventrículo derecho está lleno de sangre y el izquierdo de «espíritu», y permanecen inalterables los conceptos anteriormente descritos. Durante el Renacimiento, y gracias al levantamiento de la prohibición de la disección de cadáveres, el conocimiento anatómico vive una época de esplendor. A pesar de ello, Miguel Servet, médico y teólogo español es quemado vivo en la hoguera en 1553, tras haber descubierto la circulación menor. Coetáneo de Servet, Vesalio publica en *De humani corporis fabrica* (Figura 1.2), una detallada y acertada anatomía de los sistemas arterial y venoso. El Renacimiento trae consigo a una de las figuras históricas de la angiología: William Harvey, que en 1628 defiende la teoría del bombeo de sangre por el sistema arterial a partir del corazón y su regreso por el sistema venoso hasta las cavidades derechas. Sobre las arterias escribe: «No se llenan porque se distienden, como los fuelles; se distienden porque se llenan, como los odres». Durante el mismo período histórico Thomas Willis descubre el polígono arterial que lleva su nombre y Theodor Kerkring descubre los *vasa vasorum*.

La mayoría de los historiadores inician la *historia de la enfermedad coronaria* (EC) resaltando la figura clave de Heberden, por su excelente descripción de la



**Figura 1.2.** Portada del libro de anatomía *De humani corporis fabrica libri septem*, escrito por Andreas Vesalius (1514-1564) y publicado en 1543.

angina de pecho, que presentó en el Royal Collage of Physicians en 1768, aunque como luego veremos otros habían hecho descripciones similares con anterioridad. En referencia al *infarto agudo de miocardio* (IAM) debemos a Adam Hammer en 1876 la primera descripción en un varón de 34 años y atribuido por el autor a una oclusión trombótica de una arteria coronaria. El trombo fue confirmado en la autopsia. Años antes patólogos como Cruveilhier in 1842 y Rokitansky en 1856 habían descrito infartos pero no trombosis coronaria. Karl Huber fue el primero que en 1882 describe que la angina y el infarto eran manifestaciones de una misma enfermedad coronaria, con un estudio de 17 pacientes publicado en la revista *Virchows Arch Pathol*. En 1912, James Herrick, un médico de St. Louis, fue el primero en diagnosticar un IAM en un paciente vivo. El año 1923 fue otro año clave para la EC teniendo como protagonista a Joseph Wearn, el primer médico en aplicar el electrocardiograma al diagnóstico del IAM. Seis años más tarde, en 1929, Samuel Levine publicó el primer tratado sobre esta enfermedad, recogiendo los primeros 145 casos de la Universidad de Boston.

No podemos cerrar este apartado de introducción a la Enfermedad coronaria sin mencionar a S. Kaefer y W.H. Resnick, que fueron los primeros en relacionar el *angor pectoris* con una hipoxia del miocardio; Vasili I. Kolesov, destacado cirujano cardíaco de San Petesburgo, que fue el primero en sentar las bases de la revascularización coronaria a partir de la arteria mamaria interna en 1964; Sabiston DC Jr. que fue el primero en utilizar vena safena interna autógena como injerto de *bypass* coronario en 1962, método posteriormente perfeccionado por Rene Favaloro en 1967 en la Cleveland Clinic; Meyer Fried-