

María Pilar González García

Evolución de los factores de riesgo cardiovascular a los 15 años de seguimiento de una cohorte de jóvenes sanos

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Cía Gómez, Pedro
Casasnovas Lenguas, José Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR A LOS 15 AÑOS DE
SEGUIMIENTO DE UNA COHORTE DE JÓVENES
SANOS

Autor

María Pilar González García

Director/es

Cía Gómez, Pedro
Casasnovas Lenguas, José Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2004



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA,
PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA**

**“Evolución de los factores de riesgo
cardiovascular a los 15 años de seguimiento de
una cohorte de jóvenes sanos”**

Memoria presentada por
María Pilar González García
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Dirigida por los profesores:
Pedro Cía Gómez y José Antonio Casanovas Lenguas

2004

Índice

Introducción

1. Importancia de las enfermedades cardiovasculares en nuestro medio

2. Factores de riesgo cardiovascular: descripción, fisiopatología e impacto en nuestro medio

2.1. Hipercolesterolemia y otras alteraciones del metabolismo lipídico

2.2. Hipertrigliceridemia

2.3. Diabetes

2.4. Hipertensión arterial

2.5. Tabaquismo

2.6. Obesidad. Índice cintura-cadera

2.7. Sedentarismo

2.8. Consumo excesivo de alcohol

2.9. Homocisteína

3. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular e impacto de la enfermedad cardiovascular en la población de adultos jóvenes de los países occidentales

3.1. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la población de adultos jóvenes de los países occidentales

3.1.a. Hipercolesterolemia y otras alteraciones del metabolismo lipídico

3.1.b. Hipertrigliceridemia

3.1.c. Diabetes

3.1.d. Hipertensión arterial

3.1.e. Tabaquismo

3.1.f. Obesidad. Índice cintura-cadera

3.1.g. Sedentarismo

3.1.h. Consumo excesivo de alcohol

3.2. Impacto de la enfermedad cardiovascular en la población de adultos jóvenes de los países occidentales

Justificación y objetivos

1. Justificación

2. Objetivos

Población y Métodos

1. Población

2. Métodos

- 2.1. Diseño del estudio
- 2.2. Cronograma y descripción de la recogida de los datos
- 2.3. Análisis de los datos

Resultados

1. Muestra

2. Datos descriptivos

- 2.1. Encuesta: hábito tabáquico
- 2.2. Encuesta: antecedentes familiares
- 2.3. Datos antropométricos
- 2.4. Datos hemodinámicos
- 2.5. Datos hematológicos
- 2.6. Datos bioquímicos (I)
- 2.7. Datos bioquímicos (II)
- 2.8. Riesgo coronario

3. Estudio bivalente I: coeficientes de correlación

4. Estudio bivalente II: gráficos de curvas de regresión

5. Estudio multivariante

Discusión

1. Generalidades

2. Discusión de los sujetos en estudio

- 2.1. Homeogeneidad en edad
- 2.2. Género
- 2.3. Actividad física
- 2.4. Dieta
- 2.5. Accesibilidad

3. Discusión del método utilizado

- 3.1. Discusión sobre la analítica sanguínea
- 3.2. Discusión sobre la encuesta de salud

3.3. Discusión sobre las pruebas complementarias

4. Discusión de los resultados

4.1. Discusión de algunos datos de la encuesta: hábito tabáquico y antecedentes familiares

4.2. Discusión de los resultados de la exploración

4.3. Discusión de los resultados del estudio hematológico

4.4. Discusión de los resultados procedentes del análisis de parámetros lipídicos

4.5. Discusión de los resultados obtenidos del estudio de otros parámetros bioquímicos

4.6. Discusión sobre el análisis bivariante

4.7. Discusión sobre el análisis multivariante

5. Situación de riesgo cardiovascular inicial en nuestra cohorte, su evolución durante estos años y enseñanzas en prevención que se pueden obtener a partir de este seguimiento (Framingham)

Comentario sobre la realización global del estudio

Conclusiones

Bibliografía

Anexo

Anexo I. Carta inicial de invitación

Anexo II. Encuesta de salud y exploraciones complementarias realizadas

Anexo III. Equipos de trabajo

Anexo IV. Control de Calidad Externo de la SEQC

Introducción

1. -Importancia de las enfermedades cardiovasculares en nuestro medio

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad en los países industrializados. La cardiopatía isquémica seguida de las enfermedades cerebrovasculares, son las responsables del mayor número de fallecimientos en todo el mundo incluyendo los países no desarrollados. Estos hechos han dado lugar a un esfuerzo para intentar conocer mejor dichas patologías, pero a pesar de un conocimiento más amplio de las mismas, de las mejoras introducidas en la asistencia sanitaria, en la detección y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), se prevé que esta situación epidemiológica va a persistir en los próximos años. Tal es así que en la actualidad se estima que en el año 2020 la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares ocuparán el primer y tercer lugar, respectivamente, en cuanto a años de vida perdidos¹.

También en España, además de suponer una enorme carga en términos de morbilidad y consumo de recursos, las ECV originan casi el 40% de todas las defunciones². Si bien es cierto que desde mediados de la década de los años setenta se ha producido un descenso en las tasas de mortalidad (ajustadas por edad) por ECV en todas las regiones de nuestro país³, el número de muertes por cardiopatía isquémica está aumentando, lo cual parece deberse fundamentalmente al envejecimiento de la población. A este respecto cabe destacar el hecho de que el descenso en dichas tasas ha sido mayor para las enfermedades del aparato circulatorio y cerebrovasculares (2,2 y 2,8% de reducción anual respectivamente) que para la cardiopatía isquémica (1,1% de descenso al año)⁴.

A pesar de que España se encuentra en una situación privilegiada en términos de mortalidad por enfermedad coronaria y cerebrovascular con respecto a la mayoría de los países occidentales⁵, se estima que el impacto demográfico, sanitario y social provocado por las ECV aumentará a lo largo de las próximas décadas. Todo ello justifica la importancia de establecer unas estrategias encaminadas principalmente a controlar los FRCV⁶.

2. -Factores de riesgo cardiovascular: descripción, fisiopatología e impacto en nuestro medio

2.1. -Hipercolesterolemia y otras alteraciones del metabolismo lipídico

*DESCRIPCIÓN: La hipercolesterolemia es uno de los principales FRCV modificables. Este hecho ha sido y continúa siendo un elemento clave en prevención primaria y secundaria de las ECV. La cifra de colesterolemia tiene un valor predictivo en cuanto al riesgo de padecer cardiopatía isquémica. Los sujetos con cifras de colesterolemia por encima de 260 mg/dl presentan una incidencia de coronariopatía casi 20 veces superior a los sujetos con concentraciones por debajo de dicha cifra⁷.

En términos generales se considera hipercolesterolemia definida cuando sus cifras son iguales o superiores a 250 mg/dl, tras dos determinaciones separadas en el tiempo. Las cifras comprendidas entre 200 y 250 mg/dl se consideran dentro del término hipercolesterolemia límite⁸. En el último documento para la prevención de arteriosclerosis del Panel de Expertos Americanos (NCEP III)⁹ (National Cholesterol Education Program), acreditado a escala mundial, se consideran cifras altas de colesterolemia las equivalentes o superiores a 240 mg/dl, encontrándose en el límite alto de la normalidad las cifras comprendidas entre 200 y 239 mg/dl.

En cuanto a las fracciones del colesterol total, existe una clara asociación inversa entre las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y el riesgo de padecer enfermedad coronaria, tanto en población con antecedentes como en población sana. En el documento del NCEP III⁹ se considera que una cifra de HDL superior a 60 es un factor “protector”, a restar a la hora del recuento total de los factores de riesgo. Por su parte, la fracción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se considera hoy en día la más aterogénica por lo que parece ser por sí misma otro FRCV. Tal es su importancia que en la actualidad las guías de recomendación para la hipercolesterolemia se basan principalmente en los valores séricos de c-LDL. No obstante las recomendaciones del NCEP III no van a depender únicamente de las cifras de colesterol en sangre, sino que actualmente se precisa una estrategia multifactorial de valoración conjunta de todos los FRCV, ya que un *screening* basado sólo en la colesterolemia- con ser un dato fundamental- podría inducir

ocasionalmente una clasificación errónea del riesgo cardiovascular en determinados individuos.

Las tablas de predicción del riesgo cardiovascular de las Sociedades Europeas de Cardiología, Aterosclerosis, Hipertensión, Medicina de Familia y Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento¹⁰ basadas en el estudio Framingham, recomiendan el uso de tratamiento intensivo que incluye la utilización de fármacos en caso de que el riesgo de sufrir un episodio coronario en los próximos 10 años sea igual o superior al 20%. Las directrices del NCEP III⁹ también se basan en la cuantificación del riesgo de Framingham.

El objetivo del NCEP III en prevención primaria y en una población con menos de dos FRCV, es alcanzar niveles inferiores a 160 mg/dl de c-LDL, mientras que en la población con dos o más FRCV, es lograr cifras inferiores a 130 mg/dl. La instauración de un tratamiento dietético y/o farmacológico se hará necesaria cuando las cifras de c-LDL sean iguales o superiores a 190 mg/dl en el primer grupo poblacional e iguales o superiores a 130 mg o 160 mg en el segundo, según la cuantificación del riesgo de cardiopatía isquémica a los 10 años según la puntuación de Framingham.

En prevención secundaria o en caso de existir riesgo de cardiopatía isquémica superior al 20% a los 10 años, el NCEP III recomienda lograr cifras de c-LDL inferiores a 100 mg/dl y una colesterolemia total igual o inferior a 200 mg/dl, intentando a la vez modificar favorablemente la cifra de TG y de c-HDL.

*FISIOPATOLOGÍA: Los niveles de colesterol, se ven influidos por factores genéticos¹¹ y dietéticos. En el International Atherosclerosis Project se realizaron 23000 autopsias de sujetos de 14 países diferentes, con edades comprendidas entre 10 y 69 años, encontrándose diferencias considerables tanto geográficas como raciales en la incidencia de aterosclerosis, además de una buena correlación entre el porcentaje de calorías aportadas por las grasas de la dieta y la aparición de aterosclerosis coronaria¹². En otras ocasiones la presencia de hipercolesterolemia se ha atribuido únicamente a la dieta; como cuando se observaron los niveles de colesterol plasmático en varones japoneses que residían en Japón, Hawai o California en el estudio NiHoSan¹³, viéndose que dichos valores se equiparaban a los de la población general de cada lugar de estudio. Según los trabajos de Keys y cols¹⁴, el colesterol dietético influye sobre la colesterolemia de forma proporcional a la raíz cuadrada de la cantidad de colesterol ingerido; otros autores han encontrado una relación lineal entre el colesterol procedente de la ingesta y los cambios de la colesterolemia¹⁵.

Factores dietéticos: Hoy se sabe que los factores dietéticos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de las dislipemias; las alteraciones en los lípidos plasmáticos, en especial el incremento de c-LDL, y el exceso de peso están favorecidos por el elevado consumo calórico, referido sobre todo a la ingesta de grasas saturadas y colesterol, como sucede en los países industrializados. El modelo de dieta deseable propugnado por la Sociedad Americana de Cardiología y varias sociedades científicas europeas revela que la dieta debería aportar una cantidad de grasa inferior al 30% del aporte calórico total; de ella menos del 10% correspondería a grasa saturada, hasta un 8% poliinsaturada y el resto monoinsaturada¹⁶.

Los ácidos grasos saturados (AGS) parecen ser los factores dietéticos que provocan una mayor elevación de la colesterolemia, pero no todos los AGS tienen el mismo efecto sobre el colesterol plasmático, existiendo diferencias según la longitud de su cadena. Los AGS que elevan la concentración de colesterol plasmático son el ácido láurico (C:12:0), el mirístico (C:14:0) y el palmítico (C:16:0), siendo éste último el de mayor poder hipercolesterolemizante¹⁷.

Los AGS que no elevan el colesterol plasmático son los que poseen 10 o menos átomos de carbono en su composición -a pesar de elevar la trigliceridemia- y el esteárico (C:18:0), ácido muy abundante en la dieta. El hecho de que este último carezca de efecto hipercolesterolemizante probablemente sea secundario a su rápida conversión en ácido oleico.

El aumento de los niveles plasmáticos de colesterol y de su fracción LDL derivado de los tres AGS previamente citados se produce por un mecanismo inhibitorio de la actividad de los receptores hepáticos del c-LDL. El oxiterol es un derivado oxigenado del colesterol que bloquea la síntesis de estos receptores, por lo que un incremento en su producción -secundario a dietas ricas en grasas saturadas y colesterol- impide el aclaramiento plasmático de las LDL y eleva por tanto el c-LDL plasmático.

Factores genéticos: Las dislipemias primarias se producen bien por mecanismo genético, bien por interacción genética y ambiental. La más frecuente es la hipercolesterolemia poligénica, habitualmente de origen multifactorial, implicando factores de los dos tipos. Menos frecuente es la hiperlipemia familiar combinada, caracterizada por múltiples y cambiantes patrones de hiperlipemia.

En la hipercolesterolemia familiar existe un déficit o alteración de receptores de las LDL que conlleva una marcada elevación de cifras de colesterol total y de c-LDL. Cuando el trastorno es homocigótico los niveles de colesterol total pueden superar los 700 mg/dl. El diagnóstico de esta dislipemia constituye un buen

marcador de cardiopatía isquémica; menos del 20% de los varones que la padecen alcanzan los 70 años, como consecuencia de la alta tasa de mortalidad por enfermedad coronaria.

Otras dislipemias primarias son la disbetalipoproteinemia familiar, caracterizada por el incremento de VLDL en el suero; la hipertrigliceridemia familiar, con herencia monogénica pura, y la hipoalfaproteinemia familiar con niveles de c-HDL inferiores a 35 mg/dl. Esta última podría ser secundaria a anomalías en el metabolismo de las apolipoproteínas AI y AII¹⁸.

Papel de las lipoproteínas: Los mecanismos por los que las HDL proporcionan protección contra el desarrollo de arteriosclerosis no están bien definidos. Posiblemente, las HDL protegen directamente la pared vascular porque favorecen el transporte de colesterol desde la pared arterial al hígado. Otros mecanismos protectores pueden ser la inhibición de la oxidación de las LDL y las moléculas de adhesión celulares junto con la producción de prostaciclina, un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria¹⁹.

El mecanismo aterogénico de las LDL ha sido objeto de investigación por su gran trascendencia en el desarrollo de la arteriosclerosis. Al atravesar el endotelio, las LDL interactúan con los glucosaminoglicanos y proteoglicanos de la íntima, lo que favorece su retención y posterior modificación, condición necesaria y suficiente para el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas²⁰. Las LDL circulantes son muy resistentes a la oxidación gracias a su contenido en sustancias antioxidantes como la vitamina E o la C. Sin embargo la oxidación de las LDL puede llevarse a cabo y potenciarse a merced de enfermedades subyacentes como la diabetes, lo que promueve el proceso de acumulación de material lipídico en las placas. En la oxidación de las LDL intervienen las células endoteliales, musculares lisas y macrófagos generando unas LDL mínimamente modificadas. Si bien el nivel de oxidación de estas LDL es bajo, es suficiente para activar el endotelio e inducir la adhesión de monocitos para, posteriormente, contribuir a la formación de células espumosas²¹, características de los ateromas y presentes en la mayor parte de lesiones.

La lipoproteína a o Lp(a), es una forma modificada de la molécula c-LDL a la que se une de forma covalente la glucoproteína apolipoproteína "a" (apoA). La Lp(a) parece venir determinada genéticamente, lo que justificaría las diferencias raciales. Su mecanismo de acción probablemente es doble; por un lado, debido a la similitud de la apoA con una secuencia de aminoácidos del plasminógeno, la Lp(a) podría interferir con el mecanismo de fibrinólisis explicando así sus efectos protrombóticos. Por otro lado, gracias a su tendencia a unirse al endotelio y matriz extracelular

induciendo de este modo la formación de radicales libres, se sospecha que puede tener efectos aterogénicos.

Cabe destacar el importante papel de las apolipoproteínas, proteínas transportadoras de lípidos con capacidad para formar partículas solubles cuando se asocian con ellos. En ocasiones actúan como “ligando” para receptores específicos, como sucede con la asociación apoB para las LDL. Esta asociación hace que la apoB se haya relacionado con un mayor riesgo de coronariopatía. En un estudio prospectivo realizado con 21520 varones de 35 a 64 años, la apoB fue la apolipoproteína que se asoció de un modo más importante a la cardiopatía isquémica²². Un descenso del 10% en los niveles de apoB se asoció con una reducción del riesgo coronario de un 22%. Sin embargo, según datos de este estudio, su determinación en la actualidad no parece ser útil para ayudar a establecer pautas de actuación.

La apoE se encuentra formando parte de los quilomicrones, las VLDL y las HDL, siendo su principal función el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) por parte del hígado. Cuenta con tres isoformas, E2, E3 y E4, codificadas por 3 alelos codominantes $\epsilon 2, \epsilon 3$ y $\epsilon 4$; dando lugar a 6 posibles genotipos, E2/E2, E2/E3, E3/E3, E2/E4, E3/E4 y E4/E4. La prevalencia de los distintos alelos presenta variaciones geográficas, de modo que la prevalencia del alelo $\epsilon 4$ es alta en los países del norte de Europa y Estados Unidos, mientras que es baja en el sur de Europa y Japón. Esta distribución coincide precisamente con el patrón de prevalencia de cardiopatía isquémica²³.

***ESTUDIOS EXPERIMENTALES CON ANIMALES:** En 1913, Anithschow²⁴ demostró experimentalmente la aparición de placas ateromatosas en conejos alimentados con dietas ricas en colesterol y grasas saturadas. El papel de la dieta sobre los niveles séricos de colesterol ha sido estudiado por numerosos investigadores en otros animales de laboratorio. En los primates, las dietas ricas en colesterol producen fácilmente hipercolesterolemia por elevación del colesterol transportado por las LDL, favoreciendo la aparición de lesiones ateromatosas. El interés por conocer mejor el papel de la dieta en relación con el desarrollo de aterosclerosis no ha dejado de aumentar, especialmente a partir del momento que se consiguió reproducir la enfermedad en los animales de experimentación.

***ESTUDIOS OBSERVACIONALES:** El estudio Framingham, iniciado en 1948, supuso a lo largo de sus muchos años de observación, la confirmación epidemiológica de la existencia de una correlación positiva entre las

concentraciones de colesterol y el desarrollo de cardiopatía isquémica²⁵. Este estudio prospectivo, con el propósito de determinar los factores asociados con la enfermedad cardiovascular y examinar sus prevalencias poblacionales, ha supuesto una importante fuente de información sobre epidemiología cardiovascular desde entonces hasta nuestros días. En él se describió, cómo la LDL es la lipoproteína más aterogénica.

La correlación entre niveles séricos de colesterol y episodios coronarios, suficientemente evidenciada en diversos estudios epidemiológicos, ha demostrado ser gradual y continua cuando los niveles de colesterol séricos son superiores a 200 mg/dl.

En el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) se observó además una relación curvilínea entre niveles de colesterol y mortalidad por enfermedad coronaria²⁶. Según datos procedentes de este estudio, basado en el seguimiento durante más de una década de más de 300000 varones de 35 a 57 años de edad, el 46% de todas las muertes de causa cardiovascular podían atribuirse a cifras de colesterol sérico iguales o superiores a 180 mg/dl.

El Whitehall study obtuvo similares resultados en términos de mortalidad, tras un seguimiento de diez años de duración en una muestra de 17718 varones de mediana edad. Sin embargo, según resultados de este estudio, el valor predictivo del colesterol total sobre la cardiopatía isquémica disminuye con la edad, siendo menor a partir de la sexta década de la vida²⁷.

Otro estudio epidemiológico que corroboró la buena correlación entre colesterolemia y mortalidad cardiovascular es el denominado de los Siete Países, diseñado con objeto de determinar las posibles diferencias entre países geográficamente alejados, en cuanto a la patogenia de la aterosclerosis²⁸. En este estudio prospectivo multinacional se eligieron 12763 varones de 40 a 59 años de edad sin antecedentes cardiovasculares, procedentes de países con diferente prevalencia de enfermedad cardiovascular: Yugoslavia, Grecia, Países Bajos, Italia, Finlandia, Japón y Estados Unidos. La diferencia de mortalidad por cardiopatía isquémica resultó muy llamativa tras un seguimiento de 10 años, siendo muy baja en las poblaciones mediterráneas y japonesa frente al resto de Europa y Estados Unidos. Este hecho se atribuyó en gran medida al menor consumo de grasa saturada en Grecia, Italia y Japón en relación con el resto de países estudiados. Un análisis a los 15 años de seguimiento reveló resultados similares²⁹; la grasa consumida en el área mediterránea y en Creta era predominantemente monoinsaturada, sobre todo ácido oleico procedente de aceite de oliva, mientras que en Estados Unidos y norte de Europa era fundamentalmente saturada.

Otro de los estudios prospectivos observacionales más importantes desde el punto de vista epidemiológico y en la misma línea que los anteriormente descritos fue el Munster Heart Study (PROCAM)³⁰ iniciado en 1979. La población estudiada se componía de más de 17000 varones con una media de edad de $40,4 \pm 11,3$ años y de 8000 mujeres con una media de edad de $35,7 \pm 12,1$ años. El objeto del estudio fue examinar los FRCV y la morbimortalidad coronaria en una población trabajadora. Los resultados obtenidos una vez más confirmaron la correlación -en este caso estadísticamente significativa tras un análisis multivariante- entre los niveles séricos de colesterol total, c-LDL y c-HDL y aparición de eventos coronarios.

En algunos estudios epidemiológicos se ha observado que las LDL son las partículas lipídicas que presentan una mayor correlación con el riesgo de coronariopatía, de modo que un aumento del 1% en su concentración plasmática se asocia con un aumento del 2 al 3% en el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica a los 6 años³¹. En general, estos estudios han descrito también la relación inversa e inequívoca entre niveles de c-HDL y morbilidad coronaria; y en algunos casos, como el estudio Framingham, incluso con la mortalidad total y coronaria. Se calcula que por cada 1mg/dl de reducción en el c-HDL, el riesgo relativo de episodios de cardiopatía isquémica aumenta de un 2 a un 3%³².

Dentro del contexto de las enfermedades cardiovasculares la Lp(a) también ha sido motivo de investigación. Las observaciones del estudio Framingham han demostrado de una manera prospectiva que la elevación en su concentración constituye un factor de riesgo de ECV prematura en varones menores de 55 años, similar a la atribuida a niveles de colesterol sérico superiores a 240 mg/dl o de c-HDL inferiores a 35 mg/dl.

En 1997 Stein y cols³³ realizaron una revisión de estudios prospectivos llevados a cabo desde 1990 en relación con la importancia de la Lp(a) como FRCV. La mayor parte de ellos identificaron a la Lp(a) como un predictor de arteriosclerosis, con riesgo relativo de presentar eventos coronarios que oscilaba de 1,1 a 2,4. Según datos procedentes de esta revisión, debido a la dificultad para su determinación, en la actualidad no se recomienda el análisis rutinario de la Lp(a). Únicamente se propugna su reducción farmacológica cuando exista una enfermedad isquémica prematura o no justificable por otras dislipemias, o en caso de que exista un c-LDL alto que no se corrige con el tratamiento correcto.

En relación con la apoE, numerosos estudios han avalado la estrecha relación entre presencia del alelo $\epsilon 4$ y riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en general, particularmente cardiopatía isquémica. Según el Helsinki Sudden Death Study³⁴, estudio necrópsico de 700 varones fallecidos súbitamente, los portadores

de genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$ tenían mayor aterosclerosis en la aorta abdominal y torácica, independientemente de la edad, con respecto a los portadores $\epsilon 3/\epsilon 3$ y $\epsilon 2/\epsilon 3$. También el estudio angiográfico de Wang y cols³⁵ encontró un aumento lineal de la prevalencia del alelo $\epsilon 4$ en relación con la severidad de las lesiones coronarias, mientras que con el alelo $\epsilon 2$ ocurría lo contrario.

La relación del alelo $\epsilon 4$ con la cardiopatía isquémica según el Framingham Offspring Study³⁶ parece independiente, ya que persiste a pesar de ajustar el perfil lipídico y otros FRCV.

***ENSAYOS CLÍNICOS:** Los ensayos clínicos más importantes en relación con la hipercolesterolemia como FRCV se han realizado con estatinas; tanto en prevención primaria como secundaria²⁸. Se ha demostrado que las estatinas, gracias a su poderoso efecto hipolipemiante, reducen los niveles de colesterol plasmático y de c-LDL, así como la mortalidad cardiovascular. Tanto el estudio WOSCOPS (“West of Scotland Coronary Prevention Study Group”)³⁷ en prevención primaria como el 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)³⁸ en secundaria, la administración de estatinas ha demostrado reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular e incrementar la supervivencia global (por todas las causas) a costa fundamentalmente de una disminución en los niveles de c-LDL.

Además, estudios como el AFCAPS/TexCAPS³⁹ (“Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study”), con lovastatina en una población sana o el CARE⁴⁰ (“Cholesterol and Recurrent Events Trial”), que administró pravastatina a una población con infarto de miocardio previo, observan una menor necesidad de realizar procesos de revascularización coronaria. El incremento, en torno al 6%, en los niveles de c-HDL en el grupo tratado con lovastatina en el AFCAPS, confirma el valor de esta lipoproteína como “factor protector” cardiovascular.

Sin embargo todos estos ensayos se han centrado en la valoración de los lípidos circulantes olvidando en parte que la arteriosclerosis es un problema que se sitúa al nivel de la pared arterial. Estudios posteriores han implicado a las estatinas como factores con poder estabilizante sobre la placa de ateroma, suponiendo que su contenido lipídico es el que desencadena la trombosis al romperse su capa fibrosa externa. En este sentido, el estudio AVERT⁴¹ sugiere que la administración de 80 mg diarios de atorvastatina en pacientes con angina estable es al menos tan eficaz como la angioplastia. A costa de disminuir de forma importante los niveles de c-LDL (nivel medio de 77 mg/dl), la atorvastatina redujo la frecuencia de aparición de nuevos eventos coronarios en un 36% con respecto a la angioplastia,

consiguiendo además una menor necesidad de cirugía. Por ello, parece eficaz en la progresión de las lesiones de la placa y en su rotura.

2.2. -Hipertrigliceridemia

*DESCRIPCIÓN: La relación entre las concentraciones séricas de triglicéridos (TG) y la coronariopatía, observada especialmente en mujeres y jóvenes³², continúa siendo motivo de polémica en la actualidad. Las cifras de TG predicen de manera uniforme la arteriopatía coronaria en los análisis de univarianza, pero a menudo pierden su capacidad predictiva cuando se añaden otros factores de riesgo, en especial el c-HDL, a un análisis de multivarianza. En el estudio de Framingham la hipertrigliceridemia se asoció con un incremento del riesgo cardiovascular tanto en los varones como en las mujeres en los análisis multivariantes⁴², pero esta relación desaparecía cuando se ajustaba por otros FRCV como el c-HDL.

Según sugieren algunos autores, los niveles de TG y de c-HDL no han de considerarse por separado, ya que es la combinación c-HDL bajo y TG altos la responsable del aumento de riesgo de cardiopatía isquémica (CI) que se observa cuando se analizan cada una de estas dos anomalías.

*FISIOPATOLOGÍA: Los TG sintetizados en el hígado se incorporan a las partículas de VLDL que son secretadas en la circulación y cuya producción se estimula por la ingesta de grasa o hidratos de carbono. Generalmente los TG que se determinan en ayunas se encuentran en las partículas VLDL. Hay evidencias de que ciertos subtipos de VLDL, como los remanentes de quilomicrones, pueden ser directamente aterogénicos⁴³. Las VLDL pequeñas y densas se han asociado a las LDL densas, y ambas pueden encontrarse en un conjunto de factores de riesgo que incluyen elevación de TG plasmáticos, disminución del colesterol HDL, hipertensión e hiperinsulinemia, concepto denominado como síndrome X⁴⁴.

Cuando el aumento de TG se asocia a incrementos de las VLDL, concentraciones elevadas de LDL pequeñas y densas o cifras altas de apolipoproteína B el riesgo de episodios de CI aumenta.

*ESTUDIOS OBSERVACIONALES: Durante décadas se ha creído que la asociación entre TG y cardiopatía isquémica se debía a una relación inversa con el c-HDL, ya que es muy frecuente que cuando se elevan los niveles de TG disminuyan los de c-HDL. En un seguimiento a 6 años de una muestra de 4559

varones procedente del estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study) se observó una correlación positiva y significativa entre el número de eventos cardiacos (IAM fatal, no fatal y muerte súbita) y la concentración de TG en sangre superior a 200 mg/dl, aunque sólo cuando la relación LDL/HDL era superior a 5⁴⁵. Resultaron 245 eventos cuando se daban las dos condiciones frente a 116 en los casos con hipertrigliceridemia como único hallazgo.

Sin embargo, estudios recientes demuestran que la hipertrigliceridemia es un FR coronario independiente, incluso con concentraciones elevadas de c-HDL. La relación existente entre niveles elevados de TG y enfermedad cardiovascular fue objeto de estudio en una muestra de 2906 varones de edades comprendidas entre los 53 y 74 años sin evidencia de enfermedad cardiovascular, procedentes del estudio de Copenhague⁴⁶. Tras 8 años de seguimiento, el riesgo de ECV fue significativamente superior en sujetos con niveles elevados de TG, siendo el riesgo relativo (RR) más elevado cuanto mayores fueron estos niveles séricos. Esta asociación continuó siendo significativa tras ajustar los resultados en relación con Índice de masa corporal (IMC), edad, alcohol y tabaco, actividad física, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus no insulino dependiente, c-LDL e incluso c-HDL.

El incremento del riesgo cardiovascular en un reciente metaanálisis⁴⁷ de 17 estudios prospectivos, con una muestra de 46413 varones y 10864 mujeres, resultó ser de un 30% y un 75% respectivamente cuando se asociaban niveles altos de triglicéridos. A pesar de que el RR fue menor tras ajustar por c-HDL, la asociación entre hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular continuó siendo significativa, lo que ayuda a considerarla un FRCV independiente.

*ENSAYOS CLÍNICOS: El estudio del corazón de Helsinki (Helsinki Heart Study)⁴⁸ también implicó a la asociación hipertrigliceridemia-niveles bajos de c-HDL como FRCV, particularmente en la CI.

2.3. -Diabetes

*DESCRIPCIÓN: La diabetes mellitus (DM) se considera un FRCV en todas sus formas de presentación. El 66-80% de la mortalidad de los pacientes diabéticos tipo 2 se debe a cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o vasculopatía periférica⁴⁹; la cardiopatía isquémica es la responsable del 75% de las muertes en diabéticos.

Existen grupos de población con tendencia genética a la resistencia a la insulina y al desarrollo de DM que cuando crean hábitos dietéticos desfavorables y reducción en la actividad física, tienen mayor tendencia al sobrepeso, intolerancia a los hidratos de carbono y DM; y como consecuencia, al desarrollo de enfermedad cardiovascular⁵⁰. La evolución de la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético es más acelerada y grave de lo que cabría esperar, con un menor intervalo para sufrir reinfarto y una mayor reducción de la fracción de eyección postinfarto⁵¹.

El diagnóstico de DM se basa en criterios bioquímicos establecidos por la Asociación Americana de Diabetes⁵²; la determinación de glucemia basal en ayunas superior o igual a 126 mg/dl de glucemia, así como valores iguales o superiores a 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral con glucosa definen el diagnóstico de diabetes.

* FISIOPATOLOGÍA: El riesgo cardiovascular de los pacientes con DM y especialmente los tipo 2, puede equipararse al de los individuos no diabéticos en situación de prevención secundaria. El incremento de la mortalidad asociado a la diabetes parece ser independiente de la presencia de otros FRCV. Si bien el riesgo de mortalidad en un sujeto no diabético con tres FRCV sería aproximadamente de 28/1000, un diabético en las mismas circunstancias alcanzaría cifras en torno a un 48/1000⁵³.

Con cierta frecuencia los pacientes diabéticos tienen además dislipemia, así como obesidad central, hiperinsulinismo e HTA, lo que conlleva un incremento añadido del riesgo cardiovascular.

La alteración lipídica más frecuente en diabéticos es la hipertrigliceridemia, que en el caso de los diabéticos tipo 1, se debe a una reducción de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) secundario al déficit de insulina. En el caso de la DM tipo 2, el aumento de TG se debe fundamentalmente al incremento de su síntesis, aunque también interviene la disminución en su aclaramiento.

Otras alteraciones lipídicas son la reducción en la concentración de c-HDL y las modificaciones en las partículas LDL. El aumento de las partículas LDL pequeñas y densas es considerado en la actualidad un factor de riesgo *per se*. Además, la glucosilación no enzimática de las LDL, observada tanto en diabéticos como en sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono, añade una mayor susceptibilidad de dichas lipoproteínas a la oxidación, hecho de gran importancia en el desarrollo de la aterosclerosis.

En la patogenia de la DM participan también como factores asociados la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. La elevación de la insulina en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa (SOG) se ha relacionado de forma significativa con un mayor riesgo cardiovascular, independientemente de otros FRCV⁵⁴. Sin embargo otros estudios⁵⁵ no han sido capaces de poner de manifiesto esta relación independiente.

La hiperglucemia sostenida y la concentración plasmática de Hb glicosilada >8% producen lesiones microvasculares (microangiopatía). El mecanismo íntimo de la hiperglucemia implica glicosilación no enzimática de las proteínas, incremento en la producción del sorbitol y aumento en la síntesis de diacilglicerol⁵⁶. Además, la hiperglucemia aumenta la producción de radicales libres de oxígeno, capaces de producir alteración de la función endotelial. A pesar de ello, en algunos estudios no se ha encontrado una relación consistente entre la Hb glicosilada (control glucémico) y enfermedad cardiovascular⁵⁷.

La situación de hipercoagulabilidad presente en los pacientes diabéticos también supone un factor de considerable importancia en la patogenia de la alteración vascular. En los diabéticos se producen alteraciones de la función plaquetaria, así como del sistema de coagulación, lo que puede favorecer el desarrollo de fenómenos trombóticos⁵⁸. Existe un incremento de la adhesión y agregación plaquetaria y una activación de las propias plaquetas, secundaria a un aumento en el número de receptores IIa/IIIb del fibrinógeno y de la liberación de factor de crecimiento plaquetario entre otros. También se produce una reducción de la fibrinólisis en relación a un aumento de secreción del factor inhibidor tisular del plasminógeno (PAI-1) y a su vez secundario al hiperinsulinismo.

***ESTUDIOS OBSERVACIONALES:** La prevalencia tanto de cardiopatía isquémica como de enfermedad cerebrovascular o vascular periférica es muy alta en diabéticos, en especial en la diabetes tipo 2. La frecuencia de estos eventos aumenta con la edad, de modo que por encima de los 65 años, el 70 - 75% de los diabéticos tipo 2 presenta afectación cardiovascular.

En un seguimiento de 20 años de la población de Framingham, se observó que el riesgo relativo de sufrir todo tipo de eventos cardiovasculares ya a los 2 años del comienzo del estudio fue mayor en diabéticos que en el resto de la población estudiada⁵⁹.

Uno de los aspectos que ha adquirido más trascendencia en el abordaje del paciente diabético es el tratamiento de la dislipemia, tan implicada en el desarrollo de aterosclerosis y aparición de eventos cardiovasculares. Según las

recomendaciones del NCEP III⁹ y de la ADA (American Diabetes Association)⁶⁰ deben mantenerse valores de c-LDL y TG por debajo de 100 y 150 mg/dl respectivamente, con un c-HDL superior a 40 mg/dl.

En un estudio comparativo, Haffner y cols al observaron que la mortalidad a lo largo de 7 años en un grupo de diabéticos tipo 2 sin antecedentes de IAM, era similar a la encontrada en pacientes no diabéticos con IAM previo (18,8% en no diabéticos con IAM previo y 20,2% en diabéticos sin IAM). Estos datos llevaron a considerar la necesidad de un tratamiento hipolipemiante agresivo en los diabéticos, similar al aconsejado en prevención secundaria cardiovascular⁶¹.

Con objeto de analizar el papel aterogénico de la hiperglucemia en pacientes diabéticos y ver si puede considerarse FRCV, el estudio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) comparó los datos de morbimortalidad en 3867 diabéticos tratados bien con tratamiento convencional, bien con tratamiento "intensivo"⁶². La reducción en los eventos cardiovasculares resultó un 16% mayor en el grupo tratado de forma intensiva; la mortalidad fue menor también en este grupo, aunque de una forma estadísticamente no significativa.

Sin embargo tras un seguimiento prospectivo de 22 años de duración de un grupo de casi 2000 sujetos no diabéticos, la reducción de la mortalidad cardiovascular sí resultó significativamente inferior en los sujetos situados en el cuartil superior de cifras de glucemia (89-109 mg/dl). Debido a la disparidad de datos no puede admitirse en la actualidad el papel aterogénico de la glucemia en diabéticos.

*ENSAYOS CLINICOS: El incremento del riesgo cardiovascular derivado de la DM viene avalado por datos procedentes de diversos ensayos clínicos. Los estudios encaminados a examinar la eficacia del tratamiento hipolipemiante en la prevención de la enfermedad cardiovascular en diabéticos ofrecen datos de importancia en el ámbito de la prevención secundaria. Sin embargo en prevención primaria carecen de entidad suficiente, al incluir un escaso número de pacientes diabéticos.

Los estudios de intervención con estatinas han demostrado cómo su uso reduce considerablemente el riesgo de episodios coronarios en pacientes diabéticos. El riesgo de un nuevo episodio de CI en diabéticos en el 4S resultó 2,5 veces superior que en la población no diabética⁶³, con una supervivencia postinfarto menor. Al introducir el tratamiento hipolipemiante, la disminución de eventos coronarios mayores en diabéticos fue significativamente superior a la observada en no diabéticos (RR de 0,45 y 0,68 respectivamente), con una reducción de

mortalidad por cardiopatía isquémica del 55% en 5 años, a pesar de que los beneficios en el perfil lipídico fueron muy similares en ambos grupos. En el CARE con pravastatina la reducción del riesgo fue del 27% en diabéticos al 22% en población no diabética.

2.4. -Hipertensión arterial

*DESCRIPCIÓN: La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo en la enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, así como uno de los principales en la génesis de la cardiopatía isquémica³². Es además una de las afecciones crónicas más frecuentes, con una prevalencia de más del 20% en la población adulta.

La HTA es también un importante factor de riesgo de mortalidad total. El estudio MRFIT⁶⁴ "Multiple Risk Intervention Trial", de más de 16 años de seguimiento, y con una población de más de 300.000 varones de 35 a 57 años de edad, ha demostrado una relación directa entre la cifra inicial de presión arterial sistólica (PAS) y la mortalidad total a lo largo de los años. Esta relación también se ha objetivado con la presión diastólica (PAD)⁶⁵. Se puede afirmar que la esperanza de vida en los pacientes hipertensos no tratados es de 10 a 20 años menor que la de la población general.

Los niveles deseables de cifras de presión arterial se describen en el Sexto Informe del Joint National Committee en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC-VI)⁶⁶. Su objetivo es mantener cifras de PAS por debajo de 140 mmHg y diastólica por debajo de 90, sin menoscabo del control de otros FRCV. La reciente publicación del JNC VII⁶⁷ en el año 2003 indica que ya en situación de prehipertensión (120 a 139 mmHg de PAS u 80-89 mmHg de PAD) es preciso llevar a cabo modificaciones en el estilo de vida.

*FISIOPATOLOGÍA: Son varios los mecanismos a través de los cuales la tensión arterial ejerce sus efectos nocivos sobre la pared vascular. De entre ellos destaca por su importancia la disfunción endotelial, en la que se produce un aumento de adherencia de las plaquetas y macrófagos al endotelio y liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas, de mitógenos y de citoquinas por parte de las células endoteliales y musculares lisas. Además el aumento de las cifras de presión arterial en la sangre conlleva una serie de alteraciones

hemodinámicas con el resultado de una disminución de la compliance vascular y un aumento del flujo sanguíneo.

Los efectos perjudiciales derivados de la HTA, se potencian con la asociación de otros FRCV. El índice estimado de cardiopatía isquémica para un varón que a lo largo de 10 años se hace hipertenso, es 3 a 4 veces mayor, si se asocia con hipercolesterolemia, diabetes o tabaquismo⁶⁸. El estudio TROMSO⁶⁹ define como continua la relación existente entre hipertensión e hipercolesterolemia, sugiriendo de este modo la relación patogénica entre ambas. En esta patogenia, además de la presencia de mecanismos adquiridos y genéticos, destaca la asociación de la hiperinsulinemia y resistencia insulínica tanto con la HTA esencial como con el aumento de partículas VLDL y la reducción de las HDL⁷⁰. Se ha visto que tanto la concentración de insulina en ayunas como la trigliceridemia son índices que pueden predecir el desarrollo de HTA⁷¹.

Dentro de los mecanismos genéticos, cabe destacar la hipertensión arterial dislipidémica familiar⁷², que podría afectar a un 16% de la población hipertensa, asociando hipertrigliceridemia, aumento del c-LDL y/o disminución de la fracción HDL. Además, está descrito que antes de los 55 años, la elevación de la presión arterial es casi 4 veces más frecuente en la población con una historia familiar de HTA⁷³.

En cuanto a las causas adquiridas o exógenas, se sabe que tanto la reducción en el aporte de grasas saturadas⁷⁴ de la dieta, como los suplementos de ácido linoleico⁷⁵ favorecen la disminución de la presión arterial, además de ejercer su efecto beneficioso sobre el perfil lipídico. También está descrito cómo el ácido oleico mejora el funcionamiento de la bomba de sodio mediante modificaciones en la composición de la membrana celular, disminuyendo de este modo las resistencias vasculares. Aceptando como cifras de colesterolemia normal las inferiores a 200 mg/dl, se pueden considerar hipercolesterolémicos el 81% de los hipertensos⁷⁶.

Otro factor exógeno al que se ha dado una gran importancia dentro de la patogenia de la HTA es la ingesta de sal. Si bien es cierto que hay estudios que han demostrado su relación directa con las cifras de tensión arterial⁷⁷, en un estudio de dos comunidades, únicamente el 40% de la diferencia existente en los niveles de presión arterial entre las mismas puede ser atribuido a la sal. Esto demuestra que excepto para valores extremos (ingesta escasa o muy excesiva de sal), las diferencias en la tensión arterial atribuibles a la sal dependen en gran medida de la susceptibilidad individual⁷⁸ y de la edad.

La morbilidad cardiovascular es mayor en HTA esencial sensible al sodio que en la resistente. La resistencia a la insulina parece elevarse en la HTA sensible al sodio y podría participar en la génesis de la sensibilidad al sodio de la HTA⁷⁹, pudiendo ser éste uno de los mecanismos que la implican como marcador de riesgo cardiovascular.

El sobrepeso y el sedentarismo son otros factores ambientales con gran influencia sobre el desarrollo de la HTA. El ejercicio físico, aun moderado, se considera un factor beneficioso con relación a las cifras tensionales; algunos estudios han demostrado que la actividad física estructurada posee efectos beneficiosos sobre la presión arterial.

*ESTUDIOS EXPERIMENTALES CON ANIMALES: La hipertrofia cardiaca, en sí misma un FRCV, parece ser una circunstancia íntimamente ligada a la HTA. En animales de experimentación, la inhibición de su desarrollo parece ser debida fundamentalmente a la inhibición del estrés oxidativo y a la mejoría de la función endotelial.

Ligando la arteria aorta, se ha conseguido inducir hipertrofia ventricular izquierda a conejillos de India⁸⁰, observándose además de un aumento de las cifras tensionales, un incremento de la angiotensina II, endotelina 1, FNT α y una reducción en los niveles de GMPc estimulado por las células endoteliales de la microcirculación coronaria. Todos estos mecanismos, excepto las cifras de presión arterial que no sufrieron ninguna modificación, se vieron corregidos cuando se les administró posteriormente quinapril y/o vitamina C, lo que corrobora la existencia de mecanismos íntimos en el desarrollo de la hipertrofia ventricular.

Con relación a la ingesta salina, se ha observado que la administración en ratas de cantidades moderadas o importantes de sal en la dieta, del orden del 2,5 al 5% de cloruro sódico en solución, conlleva un posterior desarrollo de HTA e hipertrofia cardiaca⁸¹, así como un aumento en la mortalidad en ratas hipertensas⁸². Por el contrario, se produce una reducción en los eventos cardiovasculares cuando se les administra una dieta hiposódica.

También el estrés psicosocial ha sido evocado en la génesis de la HTA. El incremento de opioides endógenos demostró ser un factor importante en la regulación cardiovascular y desarrollo y mantenimiento de la hipertensión en ratas normotensas tratadas con antagonistas opiáceos⁸³ tras haberles inducido hipertensión mediante este tipo de estrés.

*ESTUDIOS OBSERVACIONALES: La HTA, tanto sistólica como diastólica, ha sido considerada como uno de los principales FRCV desde las primeras observaciones poblacionales del estudio Framingham⁸⁴, de modo que duplica o triplica el riesgo de enfermedades ligadas a la arteriosclerosis.

En el "The Physicians' Health Study" con una muestra de casi 20000 médicos varones⁸⁵, se observó que incluso la hipertensión sistólica aislada "límite", definida como PAS entre 140 y 159 mm Hg con diastólica <90 mm Hg, se asocia a un elevado riesgo de este tipo de enfermedades, especialmente de ictus, además de a un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular.

Aunque también la diastólica, la HTA sistólica aislada adquiere una especial relevancia en el anciano, viéndose asociada a un mayor riesgo cardiovascular. En "The Cardiovascular Health Study"⁸⁶ se apreció la superioridad de la PAS como predictor de eventos coronarios y cerebrovasculares.

La relación de la PAD con las ECV fue objeto de estudio del metaanálisis realizado por McMahon y cols sobre los resultados de nueve estudios epidemiológicos internacionales⁸⁷. Tras un seguimiento a 10 años, se observó que la correlación entre la PAD y la enfermedad coronaria y cerebrovascular era lineal, encontrando que una reducción de 7,5 mmHg en la PAD puede conllevar una reducción del riesgo coronario de casi un 30%.

El paciente hipertenso multiplica su riesgo con la asociación de otros FRCV. Un estudio llevado a cabo en 18 ciudades británicas⁸⁸ describió en un subgrupo del British Regional Heart Study una fuerte asociación entre la HTA y el IMC. Además, los hipertensos resultaron tener más alteraciones lipídicas y mayor tendencia a acumular otros FRCV. Algunos autores españoles también han observado una correlación entre el IMC y las cifras de presión arterial; sistólica y diastólica en el caso de un estudio transversal realizado con una muestra aleatoria del censo de Hospitalet de Llobregat⁸⁹, y sólo diastólica en el estudio MONICA⁹⁰.

La ingesta de sal, en la génesis de la HTA, también ha sido objeto de estudio a escala mundial. Según datos del estudio Intersalt, por cada 10 mmmol de incremento en la ingesta se produce un aumento de casi 1mm Hg en la PAS y casi 0,5 mm Hg en la PAD. Además se ha observado que la excreción de sodio en orina se correlaciona de forma positiva con los niveles medios de PAD y PAS, dato que en el estudio WHO-CARDIAC⁹¹ únicamente se ha encontrado en los varones, y no en las mujeres.

Se ha investigado el valor de la albuminuria como factor predictivo del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos no diabéticos. El Risk Factor Intervention Study Group⁹², encontró que únicamente la presencia de macroalbuminuria

(>100mg albúmina / orina 12 horas) se asociaba con el desarrollo de eventos cardiovasculares en este tipo de pacientes. Sin embargo según otros autores⁹³, ya la microalbuminuria parece asociarse con un incremento en la masa ventricular izquierda en el ecocardiograma y un aumento de las resistencias vasculares en pacientes con HTA esencial no tratada, por lo que podría ser un marcador útil para identificar pacientes que precisen un control más exhaustivo de sus cifras tensionales. La presencia de albuminuria predice la aparición de ECV de una forma independiente e importante, incluso mejor que la cifra de presión arterial o los niveles séricos de colesterol total⁹⁴.

*ENSAYOS CLÍNICOS: Muchos de ellos han servido para demostrar la eficacia de diversos fármacos antihipertensivos, así como un notable beneficio sobre la morbimortalidad cardiovascular. Los primeros se realizaron con antihipertensivos “clásicos”, betabloqueantes y diuréticos. Reduciendo las cifras tensionales, el Medical Research Council⁹⁵ y el metaanálisis llevado a cabo por Collins y cols⁹⁶, en lograron una reducción del riesgo de enfermedad cerebrovascular del 31 y 42% respectivamente, con una disminución de eventos coronarios del 44 y 14%. El control de la hipertensión sistólica aislada con este tipo de fármacos también obtuvo beneficios similares en el estudio SHEP⁹⁷.

Estudios como el NORDIL con diltiazem⁹⁸, INSIGHT con nifedipino⁹⁹ o Syst - Eur con nitrendipino¹⁰⁰ han demostrado que los calcioantagonistas pueden inducir una reducción en las cifras de presión arterial similar a la obtenida con diuréticos o betabloqueantes, siendo así eficaces en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular. En el Syst - Eur esta reducción no resultó estadísticamente significativa.

Los pacientes que recibieron verapamilo en el estudio VHAS presentaron un menor engrosamiento en la pared carotídea cuando se midió mediante ultrasonidos, lo que indica una progresión más lenta hacia arteriosclerosis en sujetos que recibieron el calcioantagonista¹⁰¹.

La población anciana parece ser la que obtiene más beneficio derivado del tratamiento antihipertensivo, con buenos resultados cuando se utiliza terapia combinada (estudio sueco STOP-Hypertension)¹⁰².

Los IECA, parecen tener una eficacia similar, sin hallarse diferencias en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares cuando se compararon a otros grupos farmacológicos en el estudio CAPPP¹⁰³ o el UK Diabetes Prospective Study (UKPDS)¹⁰⁴. Sí existieron diferencias significativas cuando el seguimiento de cifras

tensionales se realizó de forma estricta, logrando con este tipo de control una reducción del 34% del riesgo cardiovascular.

Existen datos que sugieren que en determinadas ocasiones el tratamiento farmacológico antihipertensivo puede ser sustituido por medidas higiénico-dietéticas logrando un adecuado control de la tensión arterial. El estudio TONE describió que la restricción de sal y la pérdida de peso son suficientes para tratar la HTA en ancianos¹⁰⁵, tal vez debido a la existencia de criterios no tan estrictos en este grupo de población.

Sin embargo estas mismas estrategias no farmacológicas también se han seguido de reducciones significativas en la tensión arterial en poblaciones más jóvenes. De este modo, en pacientes de 30 a 54 años estudiados en la "Fase 1 de los Ensayos de Prevención de la Hipertensión"¹⁰⁶ se objetivó que de una reducción de peso de 3,9 Kg se derivaba un descenso de la PAD de casi 3 mmHg y de la reducción de la sal en la dieta, una disminución de 1,7 mm Hg en la PAS y de 1 en la PAD.

Los programas de intervención que asocian consejo nutricional y en las actividades de la vida diaria, además de la instauración del fármaco antihipertensivo oportuno^{107, 108} han demostrado ser eficaces mejorando el pronóstico cardiovascular en pacientes de alto riesgo. En el HEART project¹⁰⁹, el grupo de pacientes que fue sometido al abandono del fármaco antihipertensivo fomentando un adecuado programa de intervención higiénico-dietética, obtuvo una reducción del 6% del IMC.

2.5. -Tabaquismo

*DESCRIPCIÓN: Los efectos deletéreos del tabaco son bien conocidos en la actualidad. Además de ser su consumo el principal responsable de las neoplasias de pulmón, laringe y boca, así como de la enfermedad vascular periférica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tabaquismo es el principal factor de riesgo de la cardiopatía isquémica evitable o modificable¹¹⁰.

* FISIOPATOLOGÍA: El mecanismo de acción del tabaquismo como FRCV es doble; por un lado algunas de las sustancias químicas del humo de tabaco favorecen la trombosis. En estudios realizados tanto con animales como en humanos, se ha demostrado que el tabaco produce un aumento en la adhesividad y agregación plaquetarias¹¹¹. También se ha demostrado en fumadores un aumento de niveles de fibrinógeno y una disminución de sustancias trombolíticas naturales,

como es el plasminógeno. Un segundo mecanismo hace referencia a la relación directa del consumo tabáquico con el aumento de la aterosclerosis, probablemente por lesión de las células endoteliales por la nicotina¹¹². Estudios más recientes han demostrado descensos en la síntesis de óxido nítrico por parte del endotelio vascular. En autopsias de hombres jóvenes de entre 15 y 34 años se describió un aumento de lesiones aterosclerosas en el grupo de fumadores¹¹³.

Existen otros mecanismos que hacen al tabaquismo partícipe de la patogenia de la cardiopatía isquémica a través de relaciones con otros FRCV. Además de su asociación con un aumento de las cifras de tensión arterial, el hábito tabáquico se acompaña con frecuencia de importantes cambios en el metabolismo lipídico. En este sentido, el análisis de los estudios más relevantes señala, en primer lugar, una mayor concentración sérica de colesterol, TG, c-LDL y c-VLDL en los fumadores con respecto a los no fumadores. El incremento en las cifras de TG y ácidos grasos libres podría estar propiciado en gran medida por la acción de las catecolaminas. En segundo lugar, el hábito tabáquico se asocia con frecuencia a cifras séricas bajas de c-HDL¹¹⁴, efecto provocado en parte por un desplazamiento del colesterol desde estas partículas a las VLDL.

El estudio del tabaquismo en sus relaciones con otros FRCV tiene una gran trascendencia, al amplificar el efecto patógeno de los mismos. Así, puede calcularse que el riesgo de enfermedad coronaria en un varón de 45 años se multiplica por 1,6 en los próximos 8 años si es fumador, por 4,5 si además su PAS es superior a 195 mmHg y por 6 si además, los niveles de colesterolemia son superiores a 330 mg/dl¹¹⁵. El exceso de grasas saturadas en la dieta, la hipertensión y la hiperlipemia también incrementan el efecto del tabaquismo sobre la morbimortalidad cardiovascular¹¹⁶.

***ESTUDIOS OBSERVACIONALES:** Son varios los estudios que han demostrado la trascendencia del tabaquismo en relación con la génesis de la cardiopatía isquémica. El hábito tabáquico se considera un factor de riesgo "mayor" dentro de esta patología, con un riesgo asociado de padecer infarto de miocardio de 2 a 3 veces superior en varones fumadores y 1,5 a 3 en mujeres fumadoras¹¹⁷, con respecto a los no fumadores. En un estudio prospectivo iniciado en 1951 en el que se realizó un seguimiento de casi 34500 médicos británicos durante 40 años¹¹⁸, se observó que de un 20 a un 30% de las muertes coronarias son atribuibles al consumo de tabaco. También existen estudios observacionales que implican al tabaco como causante, al menos parcialmente, de un alto porcentaje de muertes por muchas otras causas, referidas con anterioridad, tales como enfermedad

pulmonar obstructiva crónica o neoplasias. En una cohorte de 9000 habitantes de Shangai, se vio que el hábito tabáquico era responsable del 20% de la mortalidad por todas las causas durante un seguimiento de 16 años¹¹⁹.

En el estudio Framingham se observa la relación lineal existente entre el riesgo cardiovascular y el número de cigarrillos consumidos (relación dosis-efecto), de modo que cada 10 cigarrillos diarios suponen un 18% de incremento en la mortalidad coronaria en varones y un 31% en mujeres¹²⁰. Existe un riesgo relativo de mortalidad de causa cardiovascular del 5,5 en fumadores “intensos” con respecto a los no fumadores.

El tabaquismo pasivo también aumenta el riesgo cardiovascular. En un metaanálisis publicado hace pocos años que incluye 18 estudios epidemiológicos, tanto de cohortes como de casos-control¹²¹, se encuentra un incremento del riesgo de enfermedad coronaria del 25% en no fumadores expuestos al tabaco, tanto en hombres como en mujeres y para cualquier circunstancia ambiental y/o laboral. En este metaanálisis se encuentra también una relación dosis-respuesta, de modo que el riesgo aumenta hasta en un 31% cuando el no fumador está expuesto a más de 20 cigarrillos diarios.

*ENSAYOS CLINICOS: Gran parte de los ensayos clínicos que tienen como objetivo establecer la relación entre el hábito tabáquico y las ECV, van encaminados a determinar la repercusión que tiene dejar de fumar sobre el riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que el abandono del hábito tabáquico conlleva una disminución significativa del riesgo cardiovascular, de modo que en 2 o 3 años se pueden llegar a conseguir niveles de riesgo similares a los de la población no fumadora¹²². En un seguimiento a 10 años del estudio CASS de cirugía coronaria, los fumadores que abandonaron el hábito sufrieron menos hospitalizaciones, menos episodios de ángor y menor limitación de su actividad física, logrando una mayor supervivencia¹²³.

*ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN POBLACIONAL: Los estudios de intervención también han demostrado que la suspensión del hábito tabáquico reduce el riesgo de episodios coronarios. Uno de ellos, “The California Tobacco Control Program”, basado tanto en el encarecimiento de las cajetillas de cigarrillos como en la realización de campañas publicitarias agresivas antitabaco, se tradujo en una disminución importante en la prevalencia de población fumadora, así como en la reducción de las ECV¹²⁴.

Según el “Múltiple Risk Intervention Trial”¹²⁵, la mortalidad por cardiopatía isquémica fue un 10,6% menor en los sujetos que fueron sometidos a un seguimiento especial con respecto a los que recibieron una atención normal. En concreto y en relación con el tabaquismo, la mortalidad por cardiopatía isquémica se redujo en un 40% en los sujetos que dejaron de fumar respecto a los que siguieron fumando.

A diferencia de este último estudio que analiza múltiples FRCV, el estudio Whitehall²⁷ ha demostrado una reducción en la mortalidad coronaria del 19%, analizando el efecto de la suspensión del tabaco sobre dicha mortalidad como única intervención.

2.6. -Obesidad. Índice cintura/cadera

*DESCRIPCIÓN: La obesidad se considera en la actualidad, según las publicaciones más recientes y desde el JNC VI⁶⁶ un FRCV independiente, a pesar de la controversia que ha venido existiendo en este sentido por su importante y estrecha relación con otros FRCV¹²⁶.

*FISIOPATOLOGÍA: El desarrollo de la obesidad está relacionado con grandes ingestas alimenticias, consumo de grasas saturadas, sedentarismo y, en menor medida, influencias genéticas.

La obesidad que se asocia a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica es la visceral o abdominal central; con predominio de grasa en cara, cuello, hombros y parte del abdomen. La asociación entre este tipo de obesidad y la arteriosclerosis se ha objetivado ya en edades tempranas de la vida. En un estudio de 40 autopsias de jóvenes sanos de 13 a 19 años, se observó la presencia de lesiones en las arterias coronarias de los sujetos que ostentaban mayor cantidad de grasa abdominal¹²⁷.

Gran parte del aumento de riesgo cardiovascular derivado de la obesidad central, se debe a la asociación de la misma con la HTA y la resistencia aumentada a la insulina. Esta última se produce, entre otros mecanismos, por un incremento en el flujo portal de ácidos grasos libres, disminuyendo la sensibilidad del hígado a la insulina. Además, los pacientes obesos tienen generalmente hipertrigliceridemia y niveles bajos de c-HDL, siendo la obesidad el factor de riesgo más importante para el desarrollo de diabetes mellitus no insulino dependiente.

La obesidad central puede cuantificarse principalmente mediante el índice cintura/ cadera, siendo la relación deseable $<0,9$ en varones y $<0,85$ en mujeres de mediana edad, y también mediante el IMC (Índice de Masa Corporal)¹⁸. Tanto el pliegue cutáneo como el índice cintura/cadera miden la distribución de grasa corporal y el patrón de obesidad. En la obesidad central la medida del pliegue cutáneo subescapular supera los 2,5 cm.

Actualmente no hay acuerdo en cuanto a la estandarización de las técnicas de medición del índice cintura/ cadera; además es una medida difícil de realizar y no es útil para establecer metas de reducción de peso, por lo que hoy en día parece más favorable utilizar el IMC o el peso relativo¹²⁸. Hoy en día el perímetro de la cintura está adquiriendo mayor importancia que el índice cintura/ cadera, de modo que el ATP III (NCEP III)⁹ ya lo considera como uno de los determinantes de riesgo del síndrome plurimetabólico, siempre que su valor sea superior a 102 cm en varones y 88 cm en mujeres.

El IMC, definido como el índice entre el peso en Kg y el cuadrado de la estatura en metros, es el parámetro que más se correlaciona con la masa corporal total, comparándose con tablas de IMC estándar o deseable. Se considera adecuado cuando su valor oscila entre 20 y 25 Kg./m². El Comité de Expertos sobre Obesidad¹²⁹ considera un IMC normal cuando sus valores están entre 18,5 y hasta por debajo de 25 Kg./ m², definiendo como delgadez los valores por debajo de 18,5. Se puede considerar que el riesgo cardiovascular es bajo cuando el IMC está entre 25 y 30 Kg./m² (obesidad grado I); moderado entre 30 y 40 Kg./m² (obesidad grados II y III), y alto, con IMC superior a 40 Kg./m², que corresponde a obesidad grado IV o mórbida. El sobrepeso se define como un IMC superior a 27,8 Kg./m² en los hombres y a 27,3 en las mujeres. El peso relativo es un índice que se expresa en porcentaje y se obtiene dividiendo el peso actual entre el estándar, obtenido este último en unas tablas de referencia de peso ideal para la talla.

***ESTUDIOS EXPERIMENTALES CON ANIMALES:** Se han realizado muchos estudios con animales tratando de simular los mecanismos de desarrollo de la obesidad en humanos con el fin de aclarar el papel de la misma como FRCV. En un estudio realizado con 32 conejos hembras de Nueva Zelanda, se desarrolló un modelo de obesidad inducido por una dieta rica en grasas para posteriormente examinar sus potenciales consecuencias. Los conejos alimentados con esta dieta desarrollaron la mayor parte de las características de la obesidad humana. A las 12 semanas, además de un aumento de peso del 46%, presentaban un incremento en la frecuencia cardíaca y en las cifras de presión arterial, glucemia basal y TG

plasmáticos. Además en este plazo de tiempo habían desarrollado hiperinsulinemia e hipertrofia cardiaca, con un incremento del 52% en el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo¹³⁰.

La íntima asociación entre obesidad y otros FRCV también se ha observado en estos estudios experimentales. Las ratas sometidas a una dieta con un 32% de Kilocalorías a expensas de grasa¹³¹ y controladas con otro grupo alimentado con dieta basal, presentaron a las 10 semanas un incremento significativo de la PAS, un aumento del grosor de la pared aórtica y de la actividad de renina plasmática. Ello indica la estrecha asociación existente entre hipertensión y la activación del sistema renina- angiotensina con la obesidad.

***ESTUDIOS OBSERVACIONALES:** Son varios los estudios que han demostrado cómo de un programa de pérdida de peso en determinadas poblaciones obesas se deriva también la reducción de otros FRCV.

Administrando una dieta muy baja en calorías durante 8 semanas a 29 mujeres con un IMC de $36.0 \pm 2.6 \text{ Kg./m}^2$, se analizó tanto la reducción de peso como la evolución de otros factores como el perfil lipídico o la glucosa en ayunas. Al año, habían recuperado parte del peso perdido en las primeras semanas, pero la reducción en los niveles de glucosa en ayunas y TG plasmáticos así como el incremento en los niveles de c-HDL resultó estadísticamente significativa. La reducción en las cifras de presión arterial derivada de una dieta estricta fue superior durante las primeras semanas aunque se mantuvo posteriormente durante el seguimiento¹³².

Así como el ejercicio constituye una medida beneficiosa en la reducción tanto de la obesidad como de otros factores de riesgo, la inactividad física ha demostrado ser un marcador desfavorable e independiente del anterior. En una muestra de 1778 sujetos sin diabetes o enfermedad coronaria conocida, extraída de la población del NHLBI Family Heart Study (FHS), se observó que realizando el mismo ejercicio físico semanal se producía un incremento en el IMC si aumentaba el tiempo de inactividad física viendo la televisión. Se encontró además una relación directa entre tiempo ocupado viendo la televisión y los niveles de TG plasmáticos, así como un descenso, leve y únicamente en los varones, en los niveles de c-HDL¹³³.

El IMC es uno de los marcadores antropométricos de mayor valor en la actualidad; el estudio PROCAM "Prospective Cardiovascular Munster"¹³⁴ define en una población de más de 20000 sujetos una correlación positiva entre este índice y los valores séricos de colesterol total, c-LDL, TG, glucosa en ayunas, PAS y PAD.

No obstante, algunos autores han dado más importancia a la medición del diámetro de la cintura como parámetro antropométrico fiable en un programa de pérdida de peso. En un seguimiento a 6 meses de una muestra de 110 mujeres de edades con un IMC ≥ 25 Kg./m², la reducción de peso se correlacionó de forma significativa con la disminución en el diámetro de la cintura, y éste a su vez con la reducción en los niveles de colesterol total, c-LDL y PAD. El IMC también se correlacionó bien; no así el índice cintura/cadera, marcador que había sido fiable como dato antropométrico hasta el momento¹³⁵.

Sin embargo en otras ocasiones al “diámetro de cintura” no se le ha conferido un valor tan importante; la sensibilidad de este marcador incluso variaba mucho según el tipo de población estudiada cuando se analizó en una muestra de casi 33000 sujetos procedentes de varias poblaciones participantes en la segunda encuesta del estudio MONICA¹³⁶. En el caso de poblaciones con alta prevalencia de sobrepeso, la sensibilidad resulta alta, descendiendo cuando se trata de poblaciones con baja prevalencia de sobrepeso.

*ENSAYOS CLINICOS: Según datos procedentes del estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment), la reducción de peso es muy útil en el manejo de la HTA en pacientes que requieren además medicación antihipertensiva¹³⁷. Los pacientes que fueron tratados con dieta y terapia de grupo para reducir su obesidad precisaron menos medicación antihipertensiva durante un seguimiento de más de dos años de duración, en relación con el grupo control.

Si bien la dieta hipocalórica es una medida eficaz en la reducción de la obesidad, también lo ha de mostrado ser el ejercicio físico, bien solo, bien combinado con la dieta. En sujetos con obesidad moderada (IMC 31.3 ± 2.0 Kg./m²) que reciben tratamiento para su obesidad, se ha observado que el ejercicio físico tiene beneficios suplementarios; reduce la resistencia insulínica en varones¹³⁸ y la grasa abdominal subcutánea.

Según se conoce en la actualidad, el IMC es el marcador antropométrico que mejor va a predecir la concentración de TG y la relación colesterol total/c-HDL, incluso mejor que la distribución de grasa corporal total. El peso corporal parece ser el mejor predictor de los niveles de c-HDL y la concentración de glucosa en ayunas, como lo es el porcentaje de masa grasa para la concentración de insulina en ayunas o la relación glucosa/insulina. Sin embargo, la distribución de grasa corporal que había conferido tanto valor a la obesidad abdominal por su gran importancia como FRCV, no parece ser tan buen predictor del riesgo coronario como otros marcadores antropométricos en sujetos con coronariopatía¹³⁹.

El beneficio que el ejercicio físico produce sobre la obesidad y los parámetros antropométricos parece depender de factores como el sexo o la raza, con una respuesta individualizada. La edad sin embargo no ha demostrado modificar este beneficio¹⁴⁰.

A tenor de lo expuesto, el estudio SHARE-AP comparó la tasa de morbilidad cardiovascular en dos poblaciones canadienses étnicamente diferentes (una de ella con sujetos aborígenes y otra con sujetos cuyos antepasados procedían de Europa), observando una mayor prevalencia de ECV en el primer grupo. Sin embargo en esta diferencia se vieron implicados de un modo importante los hábitos sociales y adquiridos, por lo que parece difícil distinguir de forma evidente una causa genética o étnica aislada que explique las diferencias halladas¹⁴¹.

La reducción de la obesidad como mecanismo cardioprotector ha sido objeto de algunos ensayos clínicos, a veces discrepantes en cuanto a sus resultados. El "Swedish Multimorbidity Study", llevado a cabo en 33 centros de atención primaria de Suecia, observó cómo una significativa pérdida de peso se asociaba a una mejoría también significativa en los niveles de colesterol total, c-LDL, glucosa en ayunas y hemoglobina glicada en pacientes obesos con alto riesgo coronario¹⁴².

Sin embargo, en mujeres obesas postmenopáusicas, participantes en un programa reductor de peso, no se objetivó ningún cambio en el perfil lipídico, niveles de glucosa e insulina o distribución de grasa corporal, a pesar de lograr una pérdida significativa del mismo¹⁴³.

2.7. -Sedentarismo

*DESCRIPCIÓN: En la actualidad el sedentarismo constituye un motivo de preocupación en la salud pública¹⁴⁴, tanto por su alta y creciente prevalencia como por su importancia como FRCV. La inactividad física implica un riesgo relativo de 1,5 a 2,4 veces más de enfermedad coronaria y 30-50% más de HTA¹⁴⁵.

*FISIOPATOLOGÍA: El sedentarismo está muy relacionado con el síndrome de resistencia insulínica y se encuentra frecuentemente asociado a otros FRCV. El ejercicio físico evita o reduce la obesidad, desempeñando un papel importante en el control de la diabetes. Además, aumenta significativamente las lipoproteínas HDL, disminuye las LDL, los TG y las cifras tensionales.

El mantenimiento de la “forma física” es considerado un factor protector para la cardiopatía isquémica, siempre y cuando se eviten los defectos deletéreos agudos que puede tener un ejercicio violento sobre el sistema cardiovascular¹⁴⁶.

*ESTUDIOS OBSERVACIONALES: La inactividad física representa un riesgo cardiovascular, en particular para la cardiopatía isquémica^{147, 148}. En ellos se ha visto cómo el sedentarismo conlleva además un incremento tanto de la mortalidad cardiovascular como total.

Existen estudios que demuestran que la tasa de mortalidad por todas las causas ajustada por edad se asocia de forma inversamente proporcional con el entrenamiento físico¹⁴⁹. Estas tasas resultaban menores cuanto mayor era el ejercicio físico realizado. Otros autores, sin embargo, han descrito los beneficios del ejercicio físico producidos incluso con un leve incremento de la actividad física habitual¹⁵⁰. En un seguimiento a 20 años de un grupo de 7142 varones de 47 a 55 años sin enfermedad cardiovascular, se evidenció un efecto protector e independiente de otros FRCV, de la actividad física en el tiempo libre sobre la mortalidad cardiovascular y total, incluyendo cáncer¹⁵¹. Sin embargo, cuanto mayor era la actividad física realizada durante el trabajo mayor resultó la tasa de mortalidad por todas las causas, excepto por enfermedad cardiovascular. De todos modos, esta asociación desapareció al ajustar por hábito tabáquico, tipo de trabajo y abuso de alcohol, lo que indica que el incremento de mortalidad en estos sujetos dependía en gran medida de circunstancias exógenas adversas.

Puede afirmarse que el riesgo derivado de la obesidad o el sobrepeso puede reducirse al menos en parte con la realización de ejercicio físico regular, según datos de una revisión de 24 artículos¹⁵² basados en estudios prospectivos observacionales. Incluso la morbimortalidad resultó ser menor en este tipo de sujetos con una vida activa cuando se compararon con sujetos de peso normal que eran sedentarios. La inactividad física y la falta de entrenamiento parecen ser tan importantes como el sobrepeso y la obesidad como marcadores de mortalidad.

*ENSAYOS CLINICOS: Los cambios en el estilo de vida desde el sedentarismo a una vida físicamente activa conllevan importantes beneficios en la prevención, primaria y secundaria, de la CI. Su acción se produce en gran medida a través de la modificación beneficiosa de otros FRCV como la HTA y las dislipemias.

Se conoce que en mujeres obesas (con un IMC de 32,9 Kg./m²), siguiendo una dieta hipocalórica de 1200 Kcal diarias y sometidas previa randomización bien a realizar ejercicio regular aeróbico, bien a cambiar su estilo de vida únicamente

evitando el sedentarismo en las actividades de la vida diaria, obtuvieron todas una reducción significativa del peso, de los TG y del colesterol sérico¹⁵³. Esto indica que simplemente evitando el sedentarismo ya se reduce el riesgo cardiovascular.

Diversos estudios, en prevención primaria, en los que se ha analizado la actividad física realizada durante la actividad laboral o en el tiempo libre, y un meta-análisis de los mismos que incluía a más de 900.000 sujetos han demostrado un descenso significativo de mortalidad y de CI en los más activos¹¹⁹.

También la actividad física resulta beneficiosa en prevención secundaria. En un metaanálisis, resumen de 22 ensayos randomizados, se observó en que la inclusión en programas de entrenamiento y de rehabilitación física de más de 4500 pacientes que previamente habían sufrido infarto agudo de miocardio (IAM), reducía la mortalidad total y cardiovascular en un 20-25%¹⁵⁴. En todos los casos los sujetos fueron sometidos a otras medidas de prevención complementarias, como abandono del tabaco o seguimiento de dieta. Los beneficios del ejercicio físico en prevención secundaria parecen poderse observar incluso a largo plazo.

2.8. -Consumo excesivo de alcohol

*DESCRIPCIÓN: A pesar de los bien conocidos efectos indeseables de las bebidas alcohólicas, en la actualidad se ha comprobado que el consumo de alcohol en cantidades moderadas puede resultar beneficioso para la salud¹⁵⁵, al disminuir tanto la mortalidad coronaria como la total. Aunque existen diversos estudios que han demostrado una menor mortalidad en bebedores leves o moderados con respecto a los abstemios, parece importante especificar cuándo se considera a un individuo bebedor moderado y valorar dicho consumo en cada contexto determinado.

*FISIOPATOLOGÍA: De entre los mecanismos cardioprotectores de las bebidas alcohólicas destaca el efecto beneficioso de las mismas sobre el perfil lipídico, especialmente sobre las lipoproteínas y en concreto el incremento de la fracción HDL del colesterol¹⁵⁶. En este incremento de c-HDL probablemente están implicados varios mecanismos; por un lado la ingesta de alcohol propiciaría un aumento de la transferencia del colesterol desde otras lipoproteínas o desde las células hacia las HDL, además de inducir la reducción del catabolismo de dichas partículas. Por otro lado, el etanol parece producir un aumento en la secreción de Apo AI, lo cual favorecería a su vez la elevación de las HDL. El estímulo en la

secreción de esta apolipoproteína, además de haberse demostrado en cultivo de hepatocitos, también se ha descrito en voluntarios con un consumo moderado de alcohol¹⁵⁷.

El segundo mecanismo que explica el efecto cardioprotector de las bebidas alcohólicas está en relación con las plaquetas y la hemostasia; parece ser que el consumo de alcohol en cantidades ligeras disminuye la agregabilidad plaquetaria y aumenta la secreción del activador tisular del plasminógeno, evitando así la trombosis coronaria¹⁵⁸.

El tercer y último mecanismo beneficioso está en relación con su contenido en flavonoides. Estas son sustancias con alto poder antioxidante, con capacidad de quelar los radicales libres, protegiendo así de la oxidación a las partículas LDL¹⁵⁹,¹⁶⁰. Pero hoy en día todavía se desconoce si este mecanismo cardioprotector implica a todas las bebidas alcohólicas por igual; algunos estudios describen cómo este efecto antioxidante se produce únicamente con los vinos tintos¹⁶¹, aunque otros posteriores demuestran la misma capacidad en los vinos blancos¹⁶² o en el cava. Parece que la presencia de unos u otros polifenoles en el vino, o en las distintas bebidas alcohólicas, y por tanto su efecto cardioprotector antioxidante, depende de muchos factores como las técnicas de vinificación utilizadas.

Sin embargo, la ingesta por encima de 70-80 gramos diarios conlleva efectos indeseables, entre los que destaca el incremento de las cifras de tensión arterial¹⁶³. Debe tenerse en cuenta que la definición del alcohol como único factor etiológico atribuible en más de un 10% de las hipertensiones, probablemente es explicable por el efecto simpático que su ingesta produce, así como disfunción de los barorreceptores¹⁶⁴.

La miocardiopatía dilatada alcohólica, derivada de grandes y/o continuadas ingestas de alcohol, se produce por toxicidad directa del etanol o sus metabolitos. En su génesis se han implicado, entre otros mecanismos, alteraciones en la síntesis de proteínas miocárdicas, una disminución de la sensibilidad de las miofibrillas de las células musculares al calcio, con disminución del inotropismo¹⁶⁵ y también la formación de radicales libres a dicho nivel.

***ESTUDIOS OBSERVACIONALES:** Los estudios de mortalidad indican una disminución de la misma en los sujetos consumidores habituales de alcohol, aunque esta relación parece depender directamente de la cantidad ingerida. Según datos procedentes del estudio Framingham se calcula que las dosis diarias de etanol que causarían beneficio sobre la mortalidad total son de 12 a 60 gramos al

día en varones y de 3 a 30 gramos al día en mujeres¹⁶⁶, datos corroborados en estudios posteriores.

La ingesta en dosis ligeras - moderadas también resulta beneficiosa sobre la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, cuando el consumo es superior, la teórica mejoría de la mortalidad cardiovascular con respecto al subgrupo de abstemios, se ve enmascarada por una mayor mortalidad por otras causas, como HTA, ictus hemorrágico o miocardiopatía alcohólica¹⁶⁷.

Corroborando lo anterior, en un seguimiento de 10 años de duración de 2015 sujetos procedentes del estudio Kaiser-Permanente, dividiendo a la muestra en cuatro grupos según la cantidad de alcohol ingerida de manera regular, se observó cómo la menor mortalidad total corresponde al subgrupo de consumidores de 2 o menos ingestas diarias, encontrando una mortalidad similar en el grupo de no bebedores y bebedores de 3 a 5 copas diarias. El grupo de sujetos consumidores de 6 o más copas al día presentaron la mayor tasa de mortalidad por todas las causas, en gran medida a costa de otras patologías como la cirrosis hepática alcohólica o accidentes de tráfico y especialmente en las mujeres y los sujetos más jóvenes¹⁶⁸.

También hay datos favorables con relación a la morbilidad cardiovascular y dosis moderadas de alcohol; en una muestra de más de 50000 varones (estudio prospectivo realizado por Rimm y cols)¹⁶⁹ se confirmó que la ingesta de 30-50 gramos diarios reduce su riesgo de cardiopatía isquémica en un 42%.

Todos estos datos y observaciones han llevado a cuestionarse qué tipo de bebida alcohólica resulta más cardioprotectora. A raíz del fenómeno de la “paradoja francesa”, se han realizado otros estudios en los que se encuentra una menor mortalidad por cardiopatía isquémica en las poblaciones consumidoras de vino. El análisis llevado a cabo en 18 países desarrollados hace ya más de 20 años¹⁷⁰ demostró una menor mortalidad cardiovascular en las poblaciones que consumen vino habitualmente frente a las consumidoras de cerveza o bebidas destiladas.

El seguimiento de una población de unos 13000 sujetos de ambos sexos durante más de 10 años (estudio de Conpenhague), examinó la mortalidad total asociada a la ingesta de diversas bebidas alcohólicas; de tal modo que el riesgo de mortalidad disminuye en los sujetos tomadores habituales de vino en cantidades ligeras o moderadas, sobre todo con respecto a los abstemios. La ingesta en cantidades similares de licores se asociaba con un mayor riesgo, mientras que la mortalidad no se vio afectada en los bebedores de cerveza¹⁷¹.

El estudio Kaiser-Permanente, anteriormente citado, además de una disminución en la mortalidad por enfermedad coronaria en relación con la ingesta

de cantidades ligeras o moderadas de vino¹⁷², también observó una reducción en la morbilidad coronaria medida en número de ingresos hospitalarios por esta causa¹⁷³ cuando se comparaba con los grupos consumidores de licores o cerveza.

Tras ser descrita la gran capacidad antioxidante de los flavonoides procedentes del vino, se han llevado a cabo numerosos estudios observacionales con el objeto de demostrar la potencial relación entre estas sustancias y la reducción del riesgo cardiovascular. En el Health Professionals Follow-up Study, se realizó un seguimiento de casi 35000 varones durante 6 años, no encontrándose asociación alguna entre el consumo de flavonoides procedentes tanto del vino como de la alimentación y episodios coronarios¹⁷⁴.

El Iowa Women's Health Study por el contrario, sí demostró una relación inversa entre el consumo de flavonoides y la mortalidad coronaria. De los alimentos consumidos ricos en flavonoides, únicamente el brócoli parecía reducir el riesgo cardiovascular, sin observarse beneficio alguno sobre la mortalidad por ictus¹⁷⁵. Se han realizado muchos otros estudios poblacionales en el mismo sentido sin llegar a demostrarse a ciencia cierta la acción cardioprotectora de los flavonoides. No obstante, actualmente se aconseja el consumo de frutas y verduras, ricas en polifenoles, hasta que nuevos estudios consigan demostrar el efecto beneficioso del consumo de flavonoides¹⁷⁶.

A pesar de que según datos del estudio Framingham los niveles de c-LDL son menores cuanto más cuantiosa es la ingesta de alcohol¹⁷⁷, existe controversia en cuanto a la acción de su consumo sobre el metabolismo lipídico. En concreto, los sujetos que consumen más de 480 gramos de etanol semanales tendrían los mejores, por bajos, niveles de esta lipoproteína, mientras que los niveles en el subgrupo bebedor de 120 a 144 gramos semanales serían mayores, y mayores a su vez los encontrados en los abstemios.

Uno de los principales mecanismos implicados en la acción cardioprotectora de las bebidas alcohólicas es el incremento de las lipoproteínas HDL. Se ha descrito cómo la asociación entre el consumo de alcohol en cantidades moderadas y el menor riesgo de infarto de miocardio se debe en gran parte al aumento de las HDL¹⁷⁸.

Por lo que se refiere al análisis de las cifras tensionales, se ha encontrado un aumento significativo en las mismas en relación con una ingesta regular de más de 70-80 gramos diarios de alcohol, cantidad considerada excesiva. El incremento calculado de las cifras de presión arterial de los sujetos consumidores de más de 3 copas diarias con relación a los abstemios, fue de 4 a 8 mmHg en la PAS y de 3 a 5 mmHg en la diastólica. Si bien este efecto indeseable se ha atribuido a ingestas

excesivas de alcohol, no hay datos que indiquen que un consumo en cantidades inferiores modifique las cifras de tensión arterial.

*ENSAYOS CLÍNICOS: Con relación al beneficio sobre las HDL derivado de la ingesta alcohólica, si bien es cierto que su incremento afecta tanto a la subfracción HDL₂ como la HDL₃, se ha visto que para que aumente la primera se precisa consumir grandes cantidades de alcohol, con su secuela de efectos nocivos. Una muestra de 10 varones voluntarios fue sometida a un ensayo controlado en Helsinki¹⁷⁹, a tomar durante 2 periodos de 3 semanas de duración diferentes cantidades de etanol, consiguiéndose únicamente un aumento de la subfracción HDL₂ cuando la ingesta diaria fue de 60 gramos, mientras que la HDL₃ aumentaba también con ingestas inferiores.

Algunos estudios a corto plazo han relacionado la ingesta alcohólica con la reducción de los niveles de c-LDL¹⁸⁰. Sin embargo, cuando se administró vino tinto a dosis de 75 gramos diarios durante dos semanas a voluntarios abstemios¹⁸¹ no se apreciaron cambios en las concentraciones de c-LDL ni en la concentración de TG en ayunas. El consumo de alcohol de una forma aguda, sí parece potenciar el efecto hipertrigliceridemiante del consumo de alimentos¹⁸².

Varios ensayos han evaluado los efectos, en muchos casos beneficiosos, que el consumo de alcohol provoca sobre la hemostasia. Una muestra de 11 varones sanos fue sometida a un ensayo clínico randomizado en el que se administró de forma cruzada, en 3 periodos de 4 semanas y en cantidades iguales, alcohol en forma de vino tinto, alcohol diluido en zumo de frutas y vino tinto sin etanol. Se observó una disminución en la agregabilidad plaquetaria y en los niveles de fibrinógeno similar en los 2 periodos en los que se ingirió alcohol, pero no tras tomar vino desalcoholizado¹⁸³. Esto implicaría al etanol en el efecto beneficioso del vino tinto sobre la hemostasia y no a los polifenoles como se había descrito previamente.

La reducción en los niveles de fibrinógeno también se ha observado en un ensayo randomizado realizado en Australia con una muestra de 55 varones consumidores habituales de cerveza¹⁸⁴, tras reiniciar su consumo habitual tras 4 semanas de reducción en la cantidad ingerida.

Sin embargo los resultados obtenidos en relación con los efectos del alcohol sobre el activador tisular del plasminógeno (t-PA) no son tan reproducibles. En algunos trabajos como es el caso del realizado con 11 varones sanos referido anteriormente, no se han encontrado modificaciones en sus niveles, pero en otras

ocasiones, como el ensayo citado a propósito de 55 varones en Australia se observó un claro incremento tras el consumo de cerveza.

La potencial acción cardioprotectora del vino tinto a través de su poder antioxidante, también ha sido demostrada en ciertos ensayos clínicos. Tal es el caso del descrito por Fuhrman y cols¹⁵⁹ en una muestra de 17 varones sanos, en la que tras administrar cantidades moderadas de vino durante 2 semanas, se observó cómo se lograba mejorar la resistencia de las partículas LDL a la oxidación en un 20% en los 8 individuos que habían tomado vino tinto, empeorando dicha resistencia en los sujetos que habían tomado vino blanco. Sin embargo no se puede afirmar que el vino tinto sea la bebida más cardioprotectora; recientemente se han publicado datos procedentes de un estudio llevado a cabo en 38077 varones profesionales de la salud¹⁸⁵, en el que no se han encontrado diferencias entre las distintas bebidas alcohólicas en cuanto a su asociación inversa con el riesgo de IAM.

2.9. -Homocisteína

*DESCRIPCIÓN: El hecho de que un importante porcentaje de sujetos sufra eventos cardiovasculares sin la aparente existencia de FRCV ha llevado a buscar nuevos marcadores de riesgo, como es el caso de la homocisteína. Numerosos autores han descrito cómo el aumento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína se asocia con un incremento del riesgo de arteriopatía coronaria y periférica.

*FISIOPATOLOGÍA: La homocisteína plasmática es la suma de la homocisteína y derivados aminoácidos como la homocistina y cisteína-homocisteína. Aunque su mecanismo íntimo de acción como FRCV no se conoce con exactitud, parece ser que actúa como tóxico directo sobre el endotelio vascular, favoreciendo además la oxidación de las LDL.

Si bien el incremento de los niveles de homocisteína puede ser secundario a la presencia de defectos genéticos de algunos enzimas en la vía de su metabolismo, sus niveles plasmáticos dependen primordialmente de la ingesta de ácido fólico y vitaminas B6 y B12, por lo que el déficit nutricional de los mismos parece conllevar un incremento en el riesgo cardiovascular¹⁸⁶.

*ESTUDIOS OBSERVACIONALES: En los últimos 20 años se ha observado una fuerte asociación, con dosis respuesta positiva entre los valores séricos de homocisteína y el riesgo de episodios aterotrombóticos. Esta asociación, que parece ser independiente de otros factores de riesgo, se ha encontrado reiteradamente, si bien es cierto que en ocasiones estos son difíciles de comparar por razones metodológicas¹⁸⁷.

En la actualidad parece apropiado considerar a la homocisteína como un FRCV. En un estudio multicéntrico realizado en Europa con una muestra de 750 sujetos de ambos sexos¹⁸⁸, se ha observado que la homocisteína es un factor de riesgo tanto en hombres como en mujeres incluso premenopáusicas, a pesar de haberse descrito con anterioridad que los niveles plasmáticos de homocisteína son menores en mujeres, concretamente antes de la menopausia. Sin embargo los niveles bajos de folato se asociaron con un incremento del riesgo cardiovascular únicamente en varones, del orden del 50%. En otros estudios como el realizado en 36000 adultos alemanes de 20 a 59 años de edad, los niveles elevados de folato en sangre únicamente en mujeres se asociaron con una protección de enfermedad coronaria fatal¹⁸⁹. La potencial implicación del folato o las vitaminas B6 y B12 como marcadores de riesgo coronario ha sido objeto de estudio en otras ocasiones, sin obtenerse resultados definitivos¹⁹⁰.

Hay algunos datos que sugieren que la homocisteína no es un FRCV mayor, quizá como consecuencia de estudios poco concluyentes al analizarse muestras poblacionales muy pequeñas¹⁹¹. Otros autores sin embargo han demostrado que se trata de un FRCV independiente, como lo es el tabaquismo o la dislipemia. Lo que sí es cierto, a pesar de esta controversia, es que el riesgo que la homocisteína confiere a las enfermedades cardiovasculares se ve aumentado si se asocian otros factores como el tabaquismo o la HTA¹⁹².

También se ha visto un aumento significativo del riesgo de muerte en sujetos con enfermedad coronaria aterosclerosa con valores más elevados de homocisteína plasmática¹⁹³. Sin embargo, estudios prospectivos en sujetos sanos han dado resultados contradictorios¹⁹⁴, no pudiéndose en la actualidad implicar a la homocisteína como FRCV en la población sin antecedentes coronarios¹⁹⁵.

*ENSAYOS CLÍNICOS: Según recomienda la American Heart Association (AHA), no se deben realizar pruebas diagnósticas de homocisteína de una forma generalizada en la población hasta que estudios clínicos definitivos muestren que el tratamiento reductor disminuye los eventos cardiovasculares en pacientes con un aumento ligero de los niveles plasmáticos de homocisteína, salvo en pacientes con

enfermedad coronaria sin otros factores de riesgo aparentes o con historia de trombosis arteriales recurrentes. Tampoco se debe propugnar un tratamiento específico salvo las medidas dietéticas de aumentar el ácido fólico de los alimentos.

En la actualidad parecen necesarios ensayos clínicos randomizados que demuestren la disminución del riesgo cardiovascular mediante la reducción de niveles plasmáticos de homocisteína, tal vez mediante la administración de vitaminas. Los datos recientes procedentes del estudio Hps (Heart Protection Study) indican que la administración de un “cóctel” de vitaminas antioxidantes (vitamina E, C y betacarotenos) a sujetos con alto riesgo coronario, no ha demostrado ningún efecto beneficioso ni perjudicial en términos de enfermedad cardiovascular u otro tipo de enfermedad como el cáncer¹⁹⁶.

3. -Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular e impacto de la enfermedad cardiovascular en la población de adultos jóvenes de los países occidentales

3.1. -Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la población de adultos jóvenes de los países occidentales

3.1.a. -Hipercolesterolemia y otras alteraciones del metabolismo lipídico:

La prevalencia de la hipercolesterolemia es muy variable en dependencia de la población estudiada, siendo la dieta el factor más determinante. El valor medio de la colesterolemia en varones norteamericanos adultos es de 210 mg/dl, mientras que en varones japoneses de la misma edad es de 165¹⁹⁷.

Los países del sur de Europa conservan, en cierta medida, la denominada dieta mediterránea; si bien la evolución socioeconómica ha generado un incremento en el exceso de calorías y el consumo de grasas saturadas en la dieta¹⁹⁸. En concreto, la dieta de los españoles ha aumentado el porcentaje energético aportado por las grasas, desde un 32% hace 3 o 4 décadas, cuando la dieta tenía un claro patrón mediterráneo, hasta un 42% en los últimos 10 años^{199, 200}. Y ello a costa de una disminución del aportado por los hidratos de carbono, que se ha reducido desde el 53% a un 42% en la actualidad. Aun así la frecuencia de enfermedad coronaria en estos países, entre los que se incluye España, continúa siendo menor que en el centro y este de Europa o en Estado Unidos. Esto hace sospechar la existencia de otros factores, si no bien conocidos, lo suficientemente protectores como para lograr un “bajo” riesgo cardiovascular en nuestro país y resto de países mediterráneos.

En cuanto a la prevalencia de colesterolemia en España, el 18% de la población entre los 35 y 64 años de edad poseen cifras iguales o superiores a 250 mg/dl, y el 58% iguales o superiores a 200 mg/dl²⁰¹.

El estudio de Manresa²⁰², al examinar la cohorte masculina industrial de la factoría Pirelli, obtuvo cifras de prevalencia superiores; el 28% de los trabajadores de 30 a 59 años presentaba cifras de colesterol sérico iguales o superiores a 250 mg/dl. Estas cifras no sólo son similares a las de las poblaciones del sur de Europa aportadas por el estudio ERICA²⁰³, sino también han resultado muy parecidas a las de Bélgica, país que obtuvo la mayor cifra de colesterolemia en el estudio colaborativo europeo de la OMS realizado en la población laboral²⁰⁴.

Aunque se haya producido un incremento de colesterol sérico en los últimos años tanto en España como en el resto del sur europeo, no parece traducirse en el teóricamente correspondiente incremento en las tasas de coronariopatía y mortalidad por enfermedad coronaria. Este hecho fue constatado en el estudio de Manresa, al no corresponderse la prevalencia de colesterolemia con la escasa incidencia de coronariopatía en su población. Todos estos datos hacen suponer la presencia de factores protectores genéticos o ambientales, tales como el alto contenido de vitamina E, vitamina C y otros elementos antioxidantes de la dieta.

El grupo de trabajo INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo) sobre FRCV en la población laboral²⁰⁵, estudió una población de 1003 varones y 527 mujeres procedentes de 7 provincias españolas y con una media de edad de 37 años. Casi el 50% de la misma resultó hipercolesterolémica, considerando como tal la presencia de cifras de colesterol total sérico iguales o superiores a 200 mg/dl. Según datos obtenidos en este trabajo, la prevalencia de hipercolesterolemia aumentaba con la edad, de modo que en el grupo de sujetos de edades comprendidas entre los 15 y los 39 años resultó del 36%, mientras que en edades superiores (de 40 a 65 años), hasta un 65% de la muestra se consideraba hipercolesterolémica. También se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos, con una prevalencia de cifras de colesterol sérico entre 200 y 300 mg/dl unas 15 veces superior en los varones que en las mujeres. Sin embargo existen otros estudios que mantienen que son las mujeres las que van a sufrir un mayor aumento en sus cifras de colesterol sérico con el incremento de edad²⁰¹.

3.1.b. -*Hipertrigliceridemia*:

Según los resultados del grupo de trabajo INSHT, la prevalencia de hipertrigliceridemia fue al menos 10 veces superior en varones (considerándose como tal los niveles de TG por encima de 200 mg/dl). Las diferencias en los distintos grupos de edad fueron significativas, de modo que la prevalencia en el grupo de edad comprendida entre los 15 y 39 años resultó al menos dos veces menor que en el subgrupo de 40 a 65 años, con valores de 5 y 12% respectivamente.

3.1.c. -*Diabetes*:

El incremento en la incidencia y prevalencia de la DM está siendo notable tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Este aumento, a expensas fundamentalmente de la DM tipo 2, parece muy influenciado por incremento de la edad, la obesidad y el sedentarismo. En Estados Unidos ha

aumentado en un 12,3% desde 1988 a 1994²⁰⁶, considerando tanto la diabetes como la intolerancia a la glucosa.

Aunque el riesgo cardiovascular está siempre elevado en los diabéticos, éste es dependiente de la prevalencia de enfermedad cardiovascular en el grupo poblacional en el que dichos diabéticos se encuentran. Así, los diabéticos de países con baja prevalencia de aterosclerosis -como Japón- siempre van a tener menos riesgo cardiovascular que los diabéticos europeos o americanos²⁰⁷.

La prevalencia de la DM tipo 2 en la población occidental es del 3 al 5%, siendo ésta superior en los países nórdicos que en los del sur de Europa. A pesar de ello, datos más recientes confirman que se han detectado cifras más altas en algunas zonas de la cuenca mediterránea.

La DM tiene una incidencia que aumenta con la edad. En España, la prevalencia oscila entre el 4 y el 5% de la población total¹¹⁷; los niños diabéticos menores de 15 años representan del 1 al 3% de todos los diabéticos españoles. En la época infantil uno de cada 4000 niños padece DM, existiendo un aumento de incidencia a medida que progresa la edad, siendo diabético 1 de cada 500 sujetos entre los 15 y los 19 años.

Los datos procedentes del aludido anteriormente Grupo de Trabajo INSHT²⁰⁵, indican una prevalencia de hiperglucemia del 8%, con una incidencia bastante mayor en hombres que en mujeres (10,3 y 3,8 respectivamente). En subgrupos poblacionales la prevalencia siguió aumentando con la edad, siendo de 18,6% entre los 40 y 60 años, y 2,9% en el grupo de edades comprendidas entre los 15 y 39 años.

3.1.d. -Hipertensión arterial:

Considerando cifras elevadas de presión arterial las superiores a 140 mmHg de PAS y 90 mmHg de PAD, la prevalencia de HTA en el adulto es aproximadamente de 30%, tanto a escala internacional²⁰⁸ como en España²⁰⁹. El Estudio de la Prevalencia de Hipertensión Arterial en Aragón²¹⁰ con una población de 2781 sujetos, representativa de la población adulta aragonesa y basándose en el censo de 1986, también alcanzó un porcentaje de hipertensos del 31%, considerando los mismos parámetros.

El conocimiento de la prevalencia y distribución poblacional de la HTA, así como las posibilidades para controlarla, posee gran importancia en la actualidad al ser ésta uno de los principales FRCV. Sin embargo, en la actualidad se plantean dos tipos de problemas a este respecto; por un lado existe un gran desconocimiento por parte de la población de la condición de HTA, de modo que según datos del

Estudio de Prevalencia de Hipertensión Arterial en Aragón se desconoce la existencia de hipertensión en un 42,2% de la población estudiada, y en un 42,5% en el National Health Survey²¹¹. Además, este desconocimiento parece afectar más a los más jóvenes, quizá por ser la población que menos precisa o que con menor frecuencia es sometida a exámenes de salud. El clásico estudio Stamler²¹² describe que ocurre con más frecuencia entre los afectados menores de 40 años. En el Estudio de Prevalencia de Hipertensión Arterial en Aragón este desconocimiento alcanza cifras mayores del 72% de la población de 20 a 29 años.

El segundo “problema” es la escasa prevalencia de casos de HTA controlada cuando ésta es conocida y tratada. Según datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) sólo el 27% de los hipertensos adultos norteamericanos mantiene un adecuado control de las cifras de tensión arterial (cifras por debajo de 140/90 mmHg). En estudios realizados en muestras poblacionales españolas estos porcentajes no superan el 23%^{213, 214}. Los datos del estudio Framingham indican que a pesar de los avances realizados en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión, la prevalencia de la misma no ha disminuido de forma significativa en los últimos 40 años.

Durante la infancia, según datos de más de 120 estudios realizados en todo el mundo²¹⁵, la PAS aumenta progresivamente desde los 6 a los 16 años en ambos sexos; siendo el incremento en los niños de 1,4 mmHg al año entre los 6 y los 12 y superior (3,4 mmHg al año) hasta la edad de 16. En las niñas el incremento es de 2,1 mmHg al año entre los 9 y los 13 años, para ser mínimo posteriormente. La PAD también aumenta progresivamente con la edad, aunque el incremento es menos acusado que en la sistólica. La prevalencia de HTA en la edad infantil, definida mediante el percentil 90 o 95 de tensión arterial, es del 5 o 3%²¹⁶ respectivamente.

Se ha visto que la población infantil con cifras más elevadas de tensión arterial, va a encontrarse en la adolescencia en la franja de mayores cifras tensionales, hecho conocido como “fenómeno del tracking”²¹⁷ o fenómeno de persistencia y que posteriormente parece extenderse a la edad adulta. De este modo, algunos estudios han demostrado que la probabilidad de alcanzar cifras de PAD por encima de 90 mmHg a los 35 años, es aproximadamente el doble en el grupo que a los 15 años de edad tenía cifras en torno a 90 mmHg, cuando se compara con el grupo cuyas cifras no eran superiores a 60 mmHg.

Posteriormente, y a partir de los 30-35 años, la PAS tiende a ascender de forma continua, mientras que la diastólica, que también va ascendiendo con la edad, se estanca hacia los 60 años para disminuir más adelante²¹⁶.

El estudio de la Prevalencia de Hipertensión Arterial en Aragón, muestra cómo la frecuencia de HTA aumenta con la edad; casi un 4% en varones entre 20 y 29 años y alcanzando cifras cercanas a un 15% entre los 40 y 49. En el mismo, la prevalencia es superior en varones hasta la quinta década, a partir de la cual es mayor en mujeres. Esta distribución ya se había descrito previamente en el National Health Survey o en el grupo de Hospitalet, a partir de los 55 y 60 años respectivamente.

En la infancia, al igual que en la edad adulta, la HTA se asocia con frecuencia a otros FRCV. El estudio de Fuenlabrada²¹⁸, que estudió una población de 2500 niños de ambos sexos desde su nacimiento hasta los 18 años de edad, objetivó una asociación positiva entre cifras de tensión arterial y peso, pliegues cutáneos e IMC. Tanto esta asociación como el fenómeno de “tracking” o persistencia, sugieren que los mecanismos patogénicos de la HTA pueden empezar a actuar a edades tempranas, por lo que sería interesante evitarlos (por ejemplo evitando la obesidad), para disminuir la prevalencia de este factor de riesgo cardiovascular en edades posteriores.

3.1.e. -*Tabaquismo*:

El tabaquismo es la causa de muerte prematura más frecuente entre los 35 y 69 años, y es la responsable a esta edad del 30% de las muertes totales y del 20% de los fallecimientos por enfermedad arteriosclerosa⁵³. Aproximadamente un tercio del planeta fuma, lo que supone más de mil millones de personas; a escala mundial cerca del 47% de los varones y del 12% de las mujeres son fumadores¹¹⁵. En los últimos años el porcentaje de sujetos con hábito tabáquico, aunque de forma muy leve, ha disminuido; en el caso de Estados Unidos desde el 37% en 1987 al 34% en 1994.

Según datos aportados por la Encuesta Nacional de Salud realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1995, se sabe que fuma aproximadamente el 37% de la población española mayor de 16 años, con un 47,2% en varones y un 27,2% en mujeres. En los últimos años se está observando una tendencia a la disminución de esta prevalencia en varones y un aumento en las mujeres²¹⁹. A pesar de que según datos recientes el porcentaje de fumadores ha disminuido de 38,1% en 1987 a 35,7% en 1997, estas cifras convierten a España en uno de los países europeos con más alta prevalencia de tabaquismo.

El estudio realizado en Valladolid en los años 1998 y 1999, con una población de más de 10000 sujetos²²⁰, habla de prevalencias más bajas de tabaquismo en la población general (29,3%), refiriéndose a una tendencia a la disminución del hábito.

Sin embargo es el estrato de edad de 26 a 45 años el que resultó ser más fumador, con una prevalencia de casi el 42% y siendo ésta mayor en varones y en el medio rural.

El Grupo de Trabajo del INSHT²⁰⁵, sobre FRCV en una muestra de 1530 sujetos en edad laboral, encontró tasas de tabaquismo superiores, sobre todo en las mujeres. El hábito tabáquico afectaba hasta al 49% de los varones y 42% de las mujeres, aunque los datos de cuantificación del hábito mostraban que era significativamente superior en los primeros (18,9 cigarrillos/día) frente a 13,3 cigarrillos/día en mujeres. Además hay que tener en cuenta que mientras que el porcentaje de mujeres no fumadoras superaba el 50%, en el estrato de exfumadores dominaba el grupo de los varones, lo que explica que sólo un 30% de ellos no tuviera ni hubiera tenido hábito tabáquico.

La incidencia de cardiopatía isquémica según el grado de tabaquismo ha sido objeto de estudio en el Proyecto Nacional Cooperativo Acumulativo²²¹. En este proyecto, mediante un seguimiento durante 8,5 años de una población de más de 8000 varones de edades comprendidas entre los 40 y 59 años y sin antecedentes cardiovasculares, se demostró una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en el grupo de fumadores, con una clara relación dosis-respuesta (número de cigarrillos / riesgo de coronariopatía). En este sentido, de acuerdo con la mayor parte de los autores, puede demostrarse estadísticamente que fumar 20 cigarrillos al día duplica el riesgo de cardiopatía isquémica.

La importancia del estudio del hábito tabáquico en la población infantil, radica fundamentalmente en el incremento de riesgo que éste conlleva en dependencia de la edad en la que comenzó el hábito, así como la duración del mismo. Además en los últimos años se ha observado un incremento del tabaquismo entre la población escolar, de modo que en algunas muestras estudiadas las tasas superaban el 50% a partir de los 17 años y en ambos sexos¹¹⁷.

El proyecto RICARDIN²²² es un estudio transversal en el que se seleccionaron 11000 niños y niñas de 6 a 18 años de edad con objeto de describir la incidencia y distribución de los principales FRCV en la infancia. Los datos obtenidos en relación con el tabaquismo en este estudio realizado con niños/as procedentes de 7 provincias españolas, han demostrado un incremento en la prevalencia del hábito con la edad. De este modo, en el grupo de edad de 10 a 14 años la prevalencia resultó del 4% en niños y 7% en niñas, para aumentar a los 15 años hasta valores de 18 y 24% respectivamente y conseguir unas tasas de tabaquismo de 38% en varones y 34% en mujeres a la edad de 24 años.

3.1.f. -Obesidad. Índice de Masa Corporal:

Existe una relación lineal entre la obesidad y la mortalidad, siendo las enfermedades cardiovasculares la primera causa de la misma en pacientes obesos. De este modo, un incremento del 10% del peso conlleva un aumento del 30% del riesgo coronario. Aproximadamente un 20% de la población norteamericana de edades comprendidas entre 25 y 34 años puede considerarse obesa, y aproximadamente un 10% de la población pasa a serlo con una década de aumento de edad hasta llegar a los 55 años¹¹⁶.

La prevalencia de obesidad es muy cambiante en dependencia fundamentalmente de factores geográficos y de los hábitos o estilo de vida. En Europa, la tasa de obesidad oscila entre el 11% en Suecia o Dinamarca al 33% en Malta según datos procedentes del estudio WHO MONICA. En un estudio realizado en una pequeña población italiana con 363 varones y 472 mujeres de edades comprendidas entre los 20 y los 69 años²²³, caracterizada por tener bajos niveles de colesterol en sangre y baja morbilidad cardiovascular, se demostró una relación directa entre las tasas de mortalidad global y coronaria y la obesidad.

En España, casi el 33% de la población de edades comprendidas entre los 25 y 60 años son obesos; incluyendo en este grupo los individuos con sobrepeso, aproximadamente un 53% de la población española supera su peso normal¹¹⁷. Según datos de un estudio realizado en 1990 por encargo del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre epidemiología de ciertos factores de prevención cardiovascular²¹⁹, el 24% la población de edades comprendidas entre los 35 y 64 años, podría presentar un $IMC > 30 \text{ Kg./m}^2$.

El Grupo de Trabajo del INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)²⁰⁵, también estudió el IMC como mejor indicador de la obesidad. La prevalencia global de obesidad resultó del 10,5%, siendo casi el doble en varones. Las tasas de obesidad para las edades comprendidas de 15 a 39 años no superaron el 6,5%, mientras que se incrementaron de forma significativa con la edad.

La prevalencia de obesidad obtenida en los varones participantes del estudio de Manresa de edades comprendidas entre los 30 y 39 años es similar o ligeramente superior; teniendo en cuenta que se consideró obesidad un IMC superior al 27 Kg./m^2 , el 22,6% de los sujetos resultaron obesos.

Actualmente hay evidencias de que las estrategias de prevención de la obesidad deberían comenzar en la infancia. Numerosos estudios europeos, incluyendo España, han demostrado que en los últimos años existe una mayor tendencia a la obesidad en edades jóvenes²²⁴, tendencia que en alguno de estos

estudios se ha visto asociada a un empeoramiento en el perfil lipídico²²⁵. Esta asociación, generalmente se va a establecer en la pubertad y va a persistir a lo largo de toda la vida, por lo que quizás la disminución de tasas de obesidad en la infancia podría traducirse en un menor riesgo tanto de obesidad como de enfermedad cardiovascular en la edad adulta²²⁶. A este respecto, el estudio PECNA "Prevención de Enfermedades Cardiovasculares en Navarra"²²⁷, estudio longitudinal de la población escolar de Navarra, demostró que más del 60% de la población que en un primer momento se encontraba en el quintil superior en cuanto a obesidad, seguía estándolo seis años después. En él se estudió la evolución antropométrica durante 6 años de 737 sujetos, con edades de 4, 10 y 17 años al inicio del estudio, considerándose obesidad el peso por encima del percentil 90 correspondiente para la edad y el sexo. Se observó un aumento del 5% en la prevalencia de obesidad a lo largo de estos años, a expensas sobre todo del grupo que al inicio del estudio contaba con 4 y 10 años, con un aumento de la prevalencia de obesidad de 8,3 y 5% respectivamente. Sin embargo, este aumento no fue estadísticamente significativo en el grupo que pasó de los 17 a los 23 años. Además, se vio que el IMC aumentaba desde los 4 a los 17 años en ambos sexos, continuando este incremento en varones a partir de esta edad y estabilizándose en las mujeres. Posteriormente, el peso seguía aumentando, sobre todo en varones, a pesar de haber finalizado prácticamente el crecimiento, por lo que continuaba el aumento en el índice de Quetelet.

3.1.g. -Sedentarismo:

En la actualidad se estima que de un 9 a un 16% de las muertes en el mundo desarrollado pueden ser atribuidas a un estilo de vida sedentario¹⁴⁴. La prevalencia de sedentarismo continua siendo elevada en estos países, de modo que sólo el 22% de los americanos mantienen un estilo de vida regularmente activo¹⁵³. En Europa, aunque las cifras no parecen ser tan alarmantes, el porcentaje de sedentarismo alcanza cifras del 37%¹⁴⁴. En una encuesta basada en una muestra poblacional suiza llevada a cabo durante los años 1997-1999²²⁸ se puso de manifiesto una prevalencia de sedentarismo incluso más elevada. El 57% en varones y 70% en mujeres de edades comprendidas entre los 35 y 74 años se declararon sedentarios, considerando como tal la utilización de menos del 10% de la energía diaria en la realización de actividades moderadas o intensas (que supone al menos 4 veces el metabolismo basal).

Según datos procedentes de la Encuesta Nacional de Salud realizada en 1993²³¹, más del 50% de la población española mayor de 15 años no realiza ningún

ejercicio físico de tiempo libre. El sedentarismo afecta con mayor frecuencia al sexo femenino y se observó que su incidencia aumentaba con la edad.

3.1.h. -Consumo excesivo de alcohol:

Entre dos terceras y tres cuartas partes de los adultos consumen bebidas alcohólicas²²⁹, si bien es cierto que en las últimas décadas ha habido una disminución sustancial en el consumo de alcohol en Estados Unidos y otros países, especialmente en el consumo de licores.

Con el objeto de intentar reducir los daños derivados del consumo de alcohol, se ha diseñado a nivel de todos los países europeos y para el periodo 2000-2005 el “European Action Plan on Alcohol”²³⁰. Una de sus principales prioridades es tratar de controlar el incremento del consumo en la población joven en los últimos años, que además con frecuencia se asocia a otros hábitos deletéreos como el tabáquico o el consumo de drogas.

Se ha producido además un cambio en el “patrón” de consumo y en el tipo de bebidas ingeridas en la población joven; el tradicional consumo de vino, arraigado a la cultura de los países mediterráneos está siendo sustituido en gran parte por otras bebidas como la cerveza o licores. Esto podría indicar una reducción en los beneficios derivados del consumo de bebidas alcohólicas, si se consideran las tendencias más actuales en relación con los efectos positivos del vino tinto por su alto contenido en polifenoles.

En España, aproximadamente el 7% de la población mayor de 16 años presenta trastornos relacionados con el alcohol²³¹, y prácticamente la mitad de esta población puede considerarse alcohol-dependiente.

3.2. -Impacto de la enfermedad cardiovascular en la población de adultos jóvenes de los países occidentales

La arteriosclerosis es un proceso que comienza en la niñez y progresa lentamente durante la adolescencia²³². Según datos revisados por McGill²³³, en la primera y segunda décadas de la vida aparecen bandas de grasa en la luz de las arterias (“estría grasa”). Estas lesiones fueron observadas ya en autopsias de aortas de soldados norteamericanos menores de 20 años²³⁴. Posteriormente, en la segunda y tercera décadas van a formarse placas fibrosas (“estría fibrosa”), que podrán complicarse a partir de la cuarta, por hemorragia, trombosis o calcificación.

Debido a estos mecanismos, la cardiopatía isquémica puede aparecer ya en la tercera década de la vida, para aumentar progresivamente su incidencia durante las décadas posteriores²³⁵. Aunque las manifestaciones de esta enfermedad aparecen predominantemente a partir de la quinta década de la vida, el proceso empieza de hecho en la juventud y en el adulto joven²³⁶.

La mayor parte de los FRCV pueden aparecer y comenzar a actuar en la infancia y en la adolescencia, lo que va a repercutir en el desarrollo posterior de enfermedad cardiovascular. A menudo, los patrones dietéticos, de actividad física y hábito tabáquico se establecen de forma temprana y son difícilmente modificables posteriormente en la edad adulta.

Se han realizado estudios longitudinales que demuestran relación entre los niveles lipídicos de los niños y los que posteriormente van a presentar en la edad adulta; es el caso del estudio Muscatine²³⁷, sobre una población de 2446 niños, en el que se observó una correlación entre su colesterol en la infancia (8-18 años) y el adulto (20-30 años).

Durante la infancia no se recomienda el cribado sistemático de colesterol; únicamente en casos de hipercolesterolemia familiar, donde se consideran altas cifras de colesterol total las superiores a 200 mg/dl y de c-LDL las mayores de 130 mg/dl (según recomendaciones del informe de la Comisión de Nutrición)²³⁸. No obstante, a todos los niños sanos mayores de 3 años, se les debe recomendar realizar ejercicio físico y una dieta baja en grasas saturadas y colesterol¹⁰.

La población adulta joven sin FRCV, no entra en un programa específico de intervención, aunque se recomienda practicar una determinación de colesterol total sérico al menos una vez en los varones antes de los 35 años de edad y en las mujeres antes de los 45¹⁰.

Diversos estudios poblacionales han mostrado que dado que la HTA puede comenzar en la infancia o en la juventud, sería importante detectar los niños o jóvenes en percentiles altos de presión arterial con el fin de realizar una prevención primaria mediante modificaciones de la dieta y estilo de vida⁷⁸.

Como se ha comentado previamente, en la actualidad existe una clara tendencia al incremento en las tasas de obesidad en edades jóvenes, a menudo asociada a un perfil lipídico desfavorable, circunstancia que con frecuencia va a persistir en la edad adulta. En una muestra de 1500 escolares de Taiwan²³⁹ se observó que además de estar aumentando su prevalencia, la obesidad (medida mediante el IMC) se asociaba ya en la infancia con cifras más elevadas de presión arterial, de glucosa en sangre y con niveles más altos de TG y c-LDL.

Todos estos datos afianzan la importancia de realizar una prevención y/o tratamiento de la obesidad ya en la infancia y adolescencia, con objeto de evitar tanto la aparición posterior de enfermedad coronaria como la potenciación de otros FRCV.

Lo mismo ocurre en relación con el hábito tabáquico, cada vez más extendido entre la población escolar. Y siendo el tabaco el principal FRCV evitable o modificable, dado que en muchos casos comienza en edades jóvenes creando posteriormente una adicción, es de gran interés fomentar las campañas de lucha antitabaco. La prevención secundaria en el ámbito del tabaquismo es importante en cuanto que la supresión del hábito revierte el riesgo cardiovascular igualándolo al de los no fumadores con el paso de los años.

El estudio longitudinal de la población de AGEMZA tratará de examinar la evolución durante estos 15 años de los distintos FRCV de aquellos cadetes y ahora capitanes; a continuación se establecen la justificación y los objetivos de esta memoria.

Justificación y Objetivos

1. -Justificación

A pesar de los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, ésta sigue siendo la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Aunque la mortalidad ajustada por edad por esta causa ha declinado en España desde los años 70, fundamentalmente en la población masculina, los ingresos por este motivo, así como el número de estancias hospitalarias y el gasto sanitario derivado de los mismos están en constante aumento. Se estima que la enfermedad cardiovascular será la segunda causa de morbimortalidad a nivel mundial en el año 2020²⁴⁰, superando a las enfermedades infecciosas.

En nuestro medio, existen datos parciales sobre la prevalencia, distribución e impacto de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en la edad adulta, pero faltan datos sobre la evolución y repercusión de dichos factores en edades más jóvenes. Además, en esta edad son frecuentes los cambios en los estilos de vida, y pueden comenzar a expresarse en algunos casos los distintos fenotipos de factores de riesgo cardiovascular con carga genética, como las dislipemias o la hipertensión arterial. Por otro lado, se están produciendo cambios constantes en el estilo de vida y en el perfil de los FRCV en nuestra población española. ¿Hasta qué punto podemos predecir en la población post-adolescente qué factores de riesgo cardiovascular van a presentar quince años después, en la plenitud de su vida laboral?

Para tratar de investigar estos interrogantes, nos planteamos la realización de esta Tesis Doctoral, en el contexto del estudio AGEMZA. En dicho estudio como ya es conocido, se han analizado minuciosamente los FRCV en una muestra de población juvenil.

Nuestro propósito ahora es, tras 15 años de seguimiento, evaluar los FRCV en una etapa de adultos jóvenes y comparar el grado de riesgo cardiovascular de esta cohorte antes y después de completar dicho seguimiento.

2. -Objetivos

Objetivos principales:

-Analizar los valores de hábito tabáquico, tensión arterial, antropométricos y lipídicos de una muestra de población masculina de adultos jóvenes españoles (la cohorte inicial del estudio AGEMZA) 15 años después del comienzo de su estudio.

-Conocer la evolución y el cambio de dichos parámetros a lo largo de los 15 años de seguimiento.

-Valorar si los factores de riesgo cardiovascular presentes en la cuarta década de la vida de los sujetos de nuestra cohorte están influenciados por los cambios antropométricos ocurridos desde finales de la segunda década.

-Analizar la posible capacidad predictiva de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en los sujetos estudiados conociendo sus características antropométricas, analíticas y de tensión arterial al inicio del estudio (15 años antes).

Objetivos secundarios:

-Conocer otras características: frecuencia cardiaca, parámetros hematológicos y datos bioquímicos no lipídicos (glucosa, homocisteína, creatinina) de la cohorte estudiada y su evolución a lo largo del periodo de seguimiento.

-Identificar la presencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular en los familiares de primer grado y su posible influencia sobre el riesgo de los individuos de la cohorte.

-Estimar la utilidad de los datos estudiados para la valoración del futuro riesgo cardiovascular de la cohorte analizada.

Población y Métodos

1. -Población

La cohorte AGEMZA se compone de 411 militares de carrera, varones, que fueron estudiados desde los años 1985-1987 durante su estancia formativa en la Academia General Militar de Zaragoza en calidad de cadetes. Poseemos datos de su estado de salud hace 15 años (perfil bioquímico, lipídico, antropometría, hábitos deportivos, dietéticos y tóxicos).

La cohorte estudiada tiene las características de:

- Homogeneidad etaria y de salud al inicio del estudio.
- Origen multirregional dentro de la geografía española.
- Accesibilidad, pese a su dispersión geográfica actual.

Dado que en su mayoría aquellos cadetes de la Academia General Militar de Zaragoza han realizado un curso de ascenso a Oficial Superior durante los años 2000 a 2002 en Zaragoza, ha surgido la oportunidad de reunirlos de nuevo, pudiendo de este modo realizar nuevas encuestas y un estudio transversal así como un seguimiento longitudinal. Todo el programa de recogida de datos se ha desarrollado durante estos cursos.

El periodo de edad estudiado (sujetos de 32-36 años en la actualidad) supone una novedad respecto al planteamiento habitual de estos estudios, aportando una información valiosa, por desconocida, de la influencia de factores de riesgo modificables en población joven. Además, ésta es una etapa que consideramos muy útil para la intervención sobre los FRCV, antes de que tengan repercusión sobre los órganos diana.

2. -Métodos

2.1. -Diseño del estudio

Este estudio tiene un diseño epidemiológico longitudinal, de cohortes, con una cohorte que fue estudiada por primera vez en los años 1985, 1986 y 1987.

Tal y como estaba previsto en la planificación del estudio AGEMZA, se ha realizado un estudio transversal de la cohorte, con recogida prospectiva de datos, a los 15 años de la valoración inicial, así como la recogida de datos retrospectivos sobre la incidencia de patología sobre la cohorte durante este periodo de 15 años.

De este modo, podrán compararse los datos obtenidos en el estudio transversal realizado, con los resultados que se obtuvieron hace 15 años, y valorar la posible influencia de los factores presentes en aquella época sobre la aparición de patología durante ese periodo de seguimiento.

2.2. -Cronograma y descripción de la recogida de los datos

Durante los cursos 2000-2001 y 2001-2002 gran parte de la cohorte a estudio realizó un curso de ascenso en Zaragoza, en grupos de aproximadamente 85 por semestre. Todo el programa de recogida de datos se ha desarrollado durante estos cursos de ascenso en Zaragoza.

Para cada grupo de 85 individuos el contacto para su estudio se realizó en tres fases:

2.2.a -A cada una de estas promociones se les informó en su instalación militar mediante una charla y entrevista personal, en la que se expusieron los conceptos fundamentales de la prevención cardiovascular, objetivos del estudio, la **confidencialidad** absoluta de los datos, y se solicitó su colaboración desinteresada mediante el **consentimiento informado** por escrito (Anexo I y II), de modo que todo el presente estudio quedase sujeto estrictamente a las normas éticas de la Convención de Helsinki para el desarrollo de investigaciones en humanos.

2.2.b. -Posteriormente a todos y cada uno de los individuos se les realizó en su centro de formación:

- Una **encuesta de salud** detallada, incluyendo:

- *Datos de filiación (Anexo I)

- *Procesos y eventos patológicos acaecidos durante los 15 años de seguimiento y patología actual

- *Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y de factores de riesgo cardiovascular

- *Hábitos (Anexo II): tanto dietéticos (estimación del valor energético y proporción de principios inmediatos), como de ejercicio físico habitual (en una escala subjetiva analógica y en horas de ejercicio por semana) y tóxicos (cigarrillos / día) e ingesta de alcohol (tipo de bebida predominante y gramos de etanol diarios).

- **Analítica** en sangre venosa:

Los controles de calidad efectuados con sueros control de Boehringer Mannheim fueron en todo momento válidos. La variación analítica (precisión) y la desviación analítica (exactitud) fueron adecuadas. Todas las técnicas fueron sometidas a control

de calidad internos diarios y mensualmente a uno externo de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica (Anexo IV).

Todas las determinaciones analíticas se obtuvieron en idénticas condiciones ambientales y fueron procesadas por los mismos bioquímicos clínicos, lo que confiere a los resultados mayor validez metodológica.

Condiciones de la extracción: La extracción se realizó en todos los casos tras más de doce horas de ayuno. La cena de la noche anterior no superó los 2.000 Julios de ingestión energética (478 calorías). Todos los sujetos descansaron en cama desde las 22.30 h. hasta las 6.30 h. y no fumaron ni tomaron ningún alimento hasta después de la extracción sanguínea, que se realizó a las 7.30 h. de la mañana siguiente. Para la realización de las extracciones, el equipo investigador (varios equipos de personal sanitario cualificado) (Anexo III) se desplazó a la Academia General Militar de Zaragoza (Escuela Interarmas), de manera que en unos treinta minutos se extrajeron las muestras sanguíneas de todos los sujetos de cada una de las promociones.

Técnica de extracción y obtención de la muestra: A cada sujeto se extrajeron 38 ml de sangre venosa mediante venopunción en la vena cubital, previa compresión del brazo mediante torniquete de goma y limpieza y desinfección cutánea de la zona con etanol de 96°. Se utilizaron tubos de vacío Vacutainer® (ref. nº 367784, 367704, 367652, 98F11L2). La toma de muestras se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards²⁴¹ y de la Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology²⁴². La sangre extraída destinada al análisis bioquímico se dejó coagular en el mismo tubo extractor con el fin de obtener suero, durante 60 minutos y a temperatura ambiente. El plasma con citrato y el plasma con EDTA (destinado al resto de determinaciones) se refrigeró de inmediato hasta su centrifugación y procesamiento.

Una vez recogidas, las muestras fueron transportadas a los centros donde se realizaron las oportunas mediciones, sin sobrepasar en ningún caso los 120 minutos de tiempo entre la extracción y el inicio de los procesos de laboratorio.

Parámetros analíticos estudiados:

a) En el laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza se centrifugaron las muestras de sangre destinadas a **bioquímica** a 2500 G durante 15 minutos para aislar el suero y realizar las siguientes determinaciones:

*Bioquímica: cloro, sodio, potasio, calcio, glucosa, urea, creatinina, AST, ALT, LDH, CPK, bilirrubina total y fosfatasa alcalina.

*Perfil lipídico: Los triglicéridos se determinaron por método enzimático^{243, 244} en un autoanalizador Hitachi 705®. Con el mismo autoanalizador se analizó el colesterol total²⁴⁵, la Lp(a) y las apolipoproteínas A1 y B; mientras que el c-HDL se determinó mediante el analizador Roche/Hitachi 917/Modular²⁴⁶. El colesterol-LDL se calculó según la fórmula de Friedewald²⁴⁷ y como índice aterogénico se ha tenido en cuenta el de colesterol total/c-HDL.

b) Las muestras destinadas al análisis de los **hemogramas** fueron transportadas al Laboratorio de la Dra. M^a Jesús Vicente para su posterior procesamiento en un *Coulter MD-II*. Se determinaron los valores de las tres series hematológicas en un autoanalizador Beckman Coulter modelo MD® (Beckman Coulter Inc., Fullerton, California, EEUU).

c) El análisis de la **homocisteína** se realizó en el Laboratorio del Hospital “San Jorge” de Huesca. Para ello se enviaron a dicho laboratorio alícuotas de plasma con citrato de cada uno de los sujetos estudiados.

d) Para llevar a cabo el **estudio genético** se extrajeron 2 tubos con EDTA tripotásico. A partir de estas muestras se realizó extracción de DNA mediante el método PUREGENE, conservándose posteriormente en un ultracongelador a -70°C .

Los rangos de referencia del laboratorio del Hospital Clínico Universitario para los valores de los diferentes parámetros bioquímicos son los siguientes (tabla I):

Tabla I. Rangos de referencias de parámetros bioquímicos en nuestro laboratorio

Glucosa basal	60-100 mg/dl
Bilirrubina total	0,10-0,90 mg/dl
Urea	10-50 mg/dl
Creatinina	0,50-1,3 mg/dl
Colesterol	110-200 mg/dl
Triglicéridos	45-200 mg/dl
Colesterol HDL	40-80 mg/dl
Colesterol LDL	60-155 mg/dl
Índice aterogénico	2-5
Apo A1	120-176 mg/dl
Apo B	63-114 mg/dl
Lpa	0-30 mg/dl
AST	1-37 U/L
ALT	1-41U/L
Fosfatasa alcalina	91-258 U/L
CPK	25-190 U/L
LDH	80-480 U/L

2.2.c -Finalmente, se realizaron una serie de exploraciones complementarias en grupos reducidos de 5 - 10 individuos, en horario vespertino, en las consultas del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, con personal facultativo voluntario:

-**Antropometría** (ver anexo II) (según las recomendaciones de normalización de la Escuela de Salud Pública de Rose en Londres) incluyendo el diámetro de la cintura, el índice cintura/cadera, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) e impedanciometría. La medición del peso se realizó con una báscula electrónica de muelles TANITA ® modelo TBF-538 (Tanita Corporation of America Inc., Arlington Heights, Illinois, EEUU) homologada para su uso en la Unión Europea y que tiene una precisión incremental de 100 g. Se llevó a cabo sin calzado y con ropa ligera.

La talla se midió con un tallímetro convencional hasta la fracción de medio centímetro más próxima, sin zapatos, con la espalda apoyada contra el tallímetro y en

posición de "firmes". El perímetro abdominal y de cintura pélvica se midieron con cinta métrica inextensible en bipedestación, a nivel del orificio umbilical y del trocánter mayor respectivamente. El IMC se calculó mediante la fórmula:

$$\text{IMC (Kg./m}^2\text{)} = \text{peso (kg)}/[\text{talla(m}^2\text{)}]^2$$

Tabla II. Clasificación del IMC y perímetro de cintura del Comité de Expertos sobre Obesidad¹²⁹

IMC (Kg./m ²)		Perímetro cintura (cm)	
<18,5	Delgadez		
≥18,5 y <25	Normal	Normal	♂ <94 ♀ <80
≥25 y <30	Sobrepeso	Alerta	♂ ≥94 y <102 ♀ ≥80 y <88
≥30 y <40	Obesidad	Alto	♂ ≥102 ♀ ≥88
≥40	Obesidad mórbida		

La impedanciometría se llevó a cabo con un bioimpedanciómetro TANITA® modelo TBF-538 (Tanita Corporation of America Inc., Arlington Heights, Illinois, EEUU), que tiene una precisión incremental de 0,5% para la proporción de grasa corporal, utilizando el método de análisis de impedancia bioeléctrica²⁴⁸ bipedestal (leg-to-leg)²⁴⁹ validado. Los sujetos fueron medidos en bipedestación, con los pies desnudos, sobre la plataforma del analizador con ropa ligera. La proporción de grasa corporal es calculada usando las ecuaciones de predicción integradas en el instrumento por el fabricante (que usan peso, talla, sexo y una categorización en adultos y niños).

-**Frecuencia cardiaca** central mediante auscultación con un fonendoscopio Littmann® Classic II ®.

-Medida de la **tensión arterial** (con un esfigmomanómetro Omron ® M4 homologado por la Unión Europea) en posición de sedestación, con el brazo flexionado a 45° y tras 15 minutos en situación de reposo.

La hipertensión arterial se define como una elevación de la presión arterial por encima de las cifras aceptadas como normales para cada edad y sexo. En el adulto se clasifica y gradúa de acuerdo con las cifras de presión sistólica y diastólica según el JNC VI⁶⁶ (tabla III). Posteriormente se han publicado las nuevas directrices del JNC VII⁶⁷, con cambios sustanciales sobre el JNC VI; considerando prehipertensión arterial las cifras de PAS de 120 a 139 mmHg y de 80 a 89 mmHg para la PAD (tabla IV). El estado de hipertensión conlleva un elevado riesgo cardiovascular, por lo que requiere ya modificaciones en el estilo de vida.

Tabla III. Clasificación de la Presión Arterial según el JNC VI⁶⁶

Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)	
<120	Óptima	<80	Óptima
≥120 y <130	Normal	≥80 y <85	Normal
≥130 y <140	Límite	≥85 y <90	Límite
≥140 y <160	Alta I	≥90 y <100	Alta I
≥160 y <180	Alta II	≥100 y <110	Alta II
≥180	Alta III	≥110	Alta III

Tabla IV. Clasificación de la Presión Arterial según el JNC VII⁶⁷

Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)	
<120	Normal	<80	Normal
≥120 y <140	Prehipertensión	≥80 y <89	Prehipertensión
≥140 y <160	PA alta fase I	≥90 y <100	PA alta fase I
≥160	PA alta fase II	≥100	PA alta fase II

- **Electrocardiograma** convencional para la detección de alteraciones ECG precoces, con un electrocardiógrafo Hewlett-Packard ® modelo Pagewriter 100®.

- **Ecocardiografía doppler transtorácica.** Se realizó con un ecocardiógrafo Hewlett-Packard ® modelo Sonos 4500®. En él se valoraron tanto datos de la

anatomía cardíaca, como parámetros de función sistólica y diastólica y todas las posibles alteraciones cardíacas significativas (Anexo II).

En el apartado de incidencias y comentarios se anotaron todos los datos patológicos encontrados en un estudio rutinario y global del corazón y que no se reflejaran en los datos previos.

- **Ergometría:** sobre tapiz rodante, con un protocolo de Bruce modificado, excluyendo el estadio 2 (velocidad 4km/h, pendiente 12°), hasta alcanzar la frecuencia cardíaca máxima o el agotamiento. Se registraron las alteraciones eléctricas, el esfuerzo máximo realizado, la presión arterial máxima y la frecuencia cardíaca máxima.

- **Estudio de la función endotelial:** mediante la técnica de vasodilatación mediada por flujo.

2.3. -Análisis de los datos

Se creó una base de datos para la recogida, almacenamiento y procesamiento de los datos obtenidos en las encuestas y estudios realizados. Posteriormente se ha llevado a cabo su conversión a formato SPSS 10.0 © (Universidad de Zaragoza), para su análisis estadístico.

Se han comprobado las condiciones de normalidad de las variables cuantitativas y se ha utilizado el test de Levene para demostrar su homocedasticidad (homogeneidad de varianzas). Para comparar las variables que cumplan los criterios de normalidad y homocedasticidad se han utilizado tests paramétricos, y para el resto, tests no paramétricos. Al comparar variables entre los dos periodos de tiempo estudiados, dado que se trata de medidas en el mismo sujeto realizadas en dos ocasiones distintas, se han utilizado los tests para datos apareados.

El análisis estadístico se ha sistematizado siguiendo el esquema:

- Análisis transversal:

*Estudio **descriptivo** de las características de la cohorte, así como de la prevalencia de los diferentes FRCV en ambos momentos de la exploración (hace 15 años y en la actualidad).

- Análisis longitudinal:

*Análisis **bivariante** para analizar la relación, si existiese, entre las diversas características de la cohorte y los FRCV en dos instantes de tiempo (Situación inicial o "A" y actualidad o "Situación B"). Se han estudiado las posibles correlaciones (coeficientes de Pearson) de cada factor entre sí en ambos momentos y de cada factor con el resto de variables. Posteriormente se ha estudiado la capacidad predictiva para cada uno de los factores en la Situación B a partir de ese mismo factor en la Situación A. Se ha aplicado la técnica de regresión lineal simple, comprobando las hipótesis de: perturbación con esperanza nula, homocedasticidad, distribución normal de residuos y residuos independientes.

*Análisis **multivariante** para analizar la capacidad predictiva de seis factores de riesgo cardiovascular medidos en la actualidad (Situación B), a partir de ese mismo factor medido en la Situación A (hace 15 años) y otros factores de riesgo posibles influyentes medidos en la Situación A. Se ha realizado mediante regresión

logística o regresión múltiple según haya procedido. Para ello se ha aplicado la técnica de regresión lineal múltiple, comprobando las hipótesis de: perturbación con esperanza nula, homocedasticidad, distribución normal de residuos, residuos independientes y no colinealidad entre las variables explicativas.

- **Significación estadística:** el umbral de significación estadística se sitúa en 0,05.

Resultados

1. -Muestra

El estudio se basa en observar la evolución de la muestra a lo largo de 15 años, disponiendo de datos de los sujetos en dos momentos: inicial (hace 15 años), momento que denominaremos “Situación A” y actual (años 2000 a 2002) al que nos referiremos como “Situación B”.

De los 411 sujetos que realizaron el Curso como cadetes en la Academia General Militar de Zaragoza durante los años 1985 a 1987, 313 accedieron a la realización de las pruebas complementarias completándolas una vez habían acudido a realizar el Curso de Ascenso a Oficial Superior durante los años 2000 a 2002.

No en todos los casos se dispone de todos y cada uno de los valores estudiados en ambos momentos; así, tenemos datos antropométricos de casi todos los sujetos en la Situación B, pero sólo de 260 en la Situación A. Tampoco se dispone de datos de perímetro de cintura o cadera en la situación inicial del estudio. En el caso de las variables hemodinámicas estudiadas, tenemos datos pareados de 150 sujetos, y de 169 para los hematológicos.

En la Situación A los únicos datos bioquímicos de que disponemos son los lipídicos, y únicamente de 132 sujetos para las apolipoproteínas. También carecemos de datos iniciales de Lp(a).

En la Situación actual (B) el colesterol LDL no pudo calcularse en 6 casos por presentar cifras de triglicéridos superiores a 400 mg/dl. Se dispone en esta situación de valores de glucemia sólo de 169 individuos y de 78 de homocisteína por dificultades o errores de técnica de laboratorio.

Los datos procedentes de la encuesta proporcionan información pareada en 248 individuos para el hábito tabáquico y en casi todos los casos para antecedentes familiares de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.

Se ha estimado la predicción del riesgo coronario a 10 años (a la edad de 45 años) desde la Situación B y desde la Situación A; en este segundo caso mediante la resta del riesgo a 15 años desde la Situación A al riesgo a 25 años desde la Situación A. Se han denominado “Riesgo B” y Riesgo “A” respectivamente.

Del mismo modo se ha llevado a cabo esta predicción para la edad de 60 años, estimando el riesgo desde la Situación A (denominado "Riesgo A 60") y desde la Situación B ("Riesgo B 60"). El riesgo coronario se ha podido calcular en 276 sujetos en Situación B y 174 en Situación A, disponiendo de datos pareados en 146 casos.

2. Datos descriptivos

2.1. -ENCUESTA: HÁBITO TABÁQUICO

Disponemos de datos sobre hábito tabáquico en ambas situaciones en 248 sujetos. De ellos, en la situación inicial fumaba hasta un 27,4% de la muestra, mientras que en la actualidad lo hace un 25%. Estos y otros datos quedan reflejados en las tablas y gráficos expuestos a continuación.

Tabla 1.1- Diferencias en el hábito tabáquico entre la Situación A (inicio del estudio) y la Situación B

SITUACIÓN A	SITUACIÓN B
FUMADORES n=68	FUMADORES n=41
	FUMADORES n=21
NO FUMADORES n=180	NO FUMADORES n=27
	NO FUMADORES n=159

Abreviaturas: Fumadores: fumadores activos o exfumadores de <1 año de evolución

Tabla 1.2.- Distribución de hábito tabáquico en ambas situaciones del seguimiento

			Hábito tabáquico A		Total
			No F	F	
Hábito tabáquico B	F	N	21	41	62
		% en B	33,9%	66,1%	100,0%
		% en A	11,7%	60,3%	25,0%
	No F	N	159	27	186
		% en B	85,5%	14,5%	100,0%
		% en A	88,3%	39,7%	75,0%
Total	N	180	68	248	
	% en B	72,6%	27,4%	100,0%	
	% en A	100,0%	100,0%	100,0%	

Abreviaturas:

F: fumadores (fumadores actuales o exfumadores de < 1 año de evolución)

No F: no fumadores

Gráfico 1. Distribución del número de cigarrillos diarios en ambas situaciones

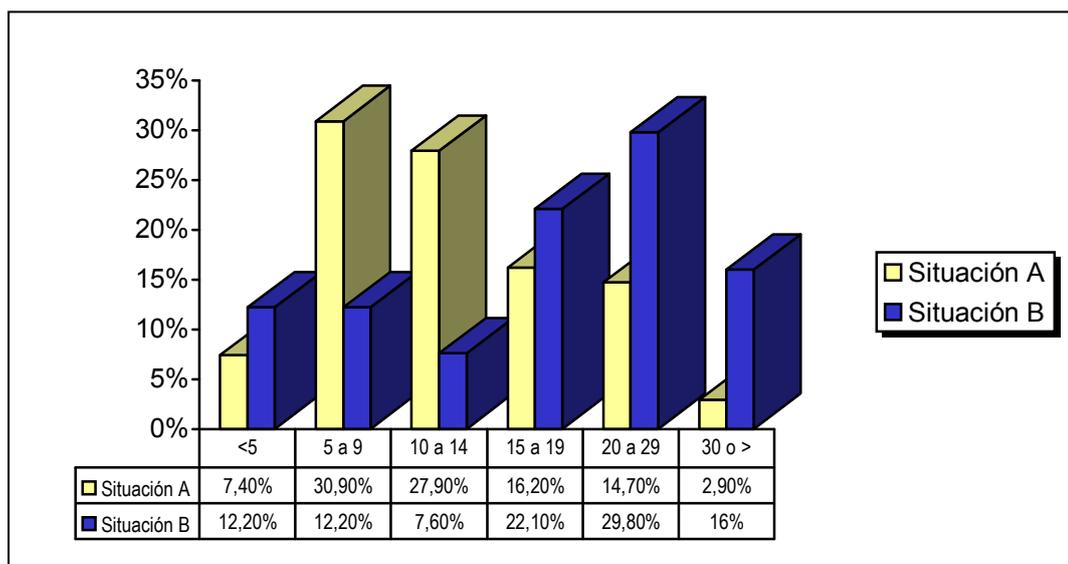


Tabla 1.3.- Diferencias en la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y los parámetros antropométricos en dependencia del hábito tabáquico en la Situación B (momento actual)

	\bar{X} Fum \pm SD	\bar{X} No fum \pm SD	Dif	Dif %	Sig
Frec (latidos/minuto)	65,04 \pm 10,52 (N=61)	65,56 \pm 10,25 (N=201)	-0,513	0,78	NS
PAS (mmHg)	121 \pm 13,57 (N=61)	121,54 \pm 10,60 (N=201)	-0,54	0,44	NS
PAD (mmHg)	73,83 \pm 8,25 (N=61)	74,12 \pm 7,14 (N=201)	-0,28	0,37	NS
Peso (Kg)	82,3 \pm 9,4 (N=71)	81,85 \pm 9,03 (N=222)	0,45	0,54	NS
IMC (Kg./m ²)	26,41 \pm 2,71 (N=71)	26,15 \pm 2,45 (N=222)	0,26	1	NS

Abreviaturas:

\bar{X} Fum: media en el grupo de fumadores

\bar{X} No fum: media en grupo no fumadores

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

Frec: frecuencia cardiaca

PAS: tensión arterial sistólica

PAD: tensión arterial diastólica

IMC: índice de masa corporal

Tabla 1.4.- Diferencias en el conteaje de leucocitos en dependencia del hábito tabáquico en la Situación B (momento actual)

	\bar{X} Fum \pm SD	\bar{X} No fum \pm SD	Dif	Dif %	Sig
L (mil/mm ³)	8025 \pm 1864,39 (N=48)	6744,59 \pm 1197,40 (N=148)	1280,40	18,98	p<0,05

Abreviaturas:

\bar{X} Fum: media en el grupo de fumadores

\bar{X} No fum: media en grupo no fumadores

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

L: leucocitos

Tabla 1.5.- Diferencias en los parámetros lipídicos en dependencia del hábito tabáquico en la Situación B (momento actual)

	\bar{X} Fum \pm SD	\bar{X} No fum \pm SD	Dif	Dif %	Sig
CT (mg/dl)	220,52 \pm 37,80 (N=71)	209,93 \pm 38,48 (N=221)	10,58	5,03	p=0,044
HDL (mg/dl)	52,02 \pm 13,85 (N=71)	55,67 \pm 13,03 (N=221)	-3,65	6,55	p=0,044
LDL (mg/dl)	138,91 \pm 34,47 (N=70)	128,06 \pm 34,78 (N=216)	10,85	8,47	p=0,024

Abreviaturas:

\bar{X} Fum: media en el grupo de fumadores

\bar{X} No fum: media en grupo no fumadores

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

CT: colesterol total

HDL: colesterol HDL

LDL: colesterol LDL

Tabla 1.6.- Diferencias en parámetros antropométricos, bioquímicos y hematológicos según el hábito tabáquico

	\bar{X} No F \pm SD	\bar{X} F <10 c/día \pm SD	\bar{X} F \geq 10c/día	Sig
Peso (kg)	83 \pm 9,15	80,96 \pm 9,23	81,49 \pm 9,18	NS
IMC (Kg./m ²)	25,98 \pm 2,59	26,35 \pm 2,99	26,49 \pm 2,22	NS
Frec (lat/min)	64 \pm 9,92	66,29 \pm 10,57	66,81 \pm 10,82	NS
PAS (mmHg)	121,31 \pm 10,77	120,14 \pm 10,81	122,49 \pm 12,24	NS
PAD (mmHg)	73,91 \pm 7,20	73,37 \pm 8,27	74,72 \pm 7,51	NS
CT (mg/dl)	209,51 \pm 40,03	209 \pm 37,50	219,26 \pm 36,06	NS
HDL (mg/dl)	57,78 \pm 12,87	57,93 \pm 15,10	52,28 \pm 13,22	p=0,047
LDL (mg/dl)	127,63 \pm 36,39	128,39 \pm 31,86	137,44 \pm 32,64	NS
L (mil/mm ³)	6713,51 \pm 1203,36	7057,14 \pm 961,02	7666,66 \pm 1880,63	p<0,05

Abreviaturas:

\bar{X} No F: media en el grupo de no fumadores

\bar{X} F < 10 c/día: media en grupo de fumadores de menos de 10 cigarrillos diarios

\bar{X} F \geq 10 c/día: media en grupo de fumadores de 10 o más cigarrillos diarios

SD: desviación típica

Sig: probabilidad

IMC: índice de masa corporal

Frec: frecuencia cardíaca

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

CT: colesterol total

HDL: colesterol HDL

LDL: colesterol LDL

L: leucocitos

2.2. -ENCUESTA: ANTECEDENTES FAMILIARES

La presencia de antecedentes familiares tanto de algunos factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia) como de enfermedad en sí, considerándose como tal cualquiera de las categorías: ángor, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita en familiares de primer grado (padres o hermanos) se exponen en la tabla 1.7.

Las tablas posteriores reflejan la posible influencia de dichos antecedentes sobre los factores de riesgo en los sujetos de nuestra muestra, analizando si hay diferencias entre los 2 grupos (antecedentes sí/no).

Tabla 1.7.- Distribución de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y de factores de riesgo cardiovascular en Situación B

ANTECEDENTES FAMILIARES				
	Diabetes mellitus (%)	Hipertensión arterial (%)	Hipercolesterolemia (%)	Enfermedad cardiovascular (%)
Sí	15,6%	32,6%	38%	25,6%
No	84,4%	67,4%	62%	74,4%
Total	100% (N=307)	100% (N=304)	100% (N=303)	100% (N=308)

Enfermedad cardiovascular: Se refiere a cualquiera de las categorías: ángor, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita en familiares de primer grado: padres y hermanos

Tabla 1.8.- Relación entre antecedentes familiares de hipertensión arterial con la presión arterial y el perfil lipídico de la cohorte en la Situación B (momento actual)

	\bar{X} AF HTA ± SD	\bar{X} No AF HTA ± SD	Dif	Dif %	Sig
PAS (mmHg)	122,14±12,65 (N=89)	120,75±10,57 (N=183)	1,38	1,14	NS
PAD (mmHg)	74,74±8,48 (N=89)	73,60±6,70 (N=183)	1,13	1,51	NS
CT (mg/dl)	215,34±37,64 (N=99)	211,55±38,90 (N=203)	3,78	1,78	NS
HDL (mg/dl)	54,75±12,78 (N=99)	54,46±13,55 (N=203)	0,29	0,53	NS
LDL (mg/dl)	134,05±36,05 (N=98)	129,78±34,79 (N=198)	4,26	3,28	NS
TG (mg/dl)	132,61±69,77 (N=99)	139,11±95,70 (N=203)	-6,50	4,67	NS

Abreviaturas:

\bar{X} AF HTA: media en el grupo con antecedentes familiares de HTA

\bar{X} No AF HTA: media en grupo sin antecedentes familiares de HTA

HTA: hipertensión arterial

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

PAS: tensión arterial sistólica

PAD: tensión arterial diastólica

CT: colesterol total

HDL: colesterol HDL

LDL: colesterol LDL

TG: triglicéridos

Tabla 1.9.- Relación entre antecedentes familiares de diabetes mellitus con la presión arterial y el perfil lipídico de la cohorte en la Situación B (momento actual)

	\bar{X} AF DM ± SD	\bar{X} No AF DM ± SD	Dif	Dif %	Sig
PAS (mmHg)	120,04±11,13 (N=41)	121,45±11,37 (N=233)	-1,40	1,15	NS
PAD (mmHg)	73,72±7,27 (N=41)	74,02±7,37 (N=233)	-0,29	0,39	NS
CT (mg/dl)	212,31±38,52 (N=48)	213,18±38,54 (N=257)	-0,874	0,41	NS
HDL (mg/dl)	51,48±11,79 (N=48)	55,23±13,54 (N=257)	-3,75	6,79	NS
LDL (mg/dl)	131,41±38,62 (N=47)	131,43±34,57 (N=252)	-0,019	0,01	NS
TG (mg/dl)	146,68±74,22 (N=48)	134,81±89,91 (N=257)	11,87	8,80	NS

Abreviaturas: \bar{X} AF DM: media en el grupo con antecedentes familiares de DM \bar{X} No AF DM: media en grupo sin antecedentes familiares de DM

DM: diabetes mellitus

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

PAS: tensión arterial sistólica

PAD: tensión arterial diastólica

CT: colesterol total

HDL: colesterol HDL

LDL: colesterol LDL

TG: triglicéridos

Tabla 1.10.- Relación entre antecedentes familiares de hipercolesterolemia con la tensión arterial y el perfil lipídico de la cohorte en la Situación B (momento actual)

	\bar{X} AF HC ± SD	\bar{X} No AF HC ± SD	Dif	Dif %	Sig
PAS (mmHg)	122,24±11,81 (N=108)	120,58±10,97 (N=162)	1,66	1,37	NS
PAD (mmHg)	74,68±8,08 (N=108)	73,50±6,79 (N=162)	1,18	1,6	NS
CT (mg/dl)	220,96±34,62 (N=115)	207,45±39,86 (N=186)	13,50	6,5	p=0,003
HDL (mg/dl)	54,45±13,40 (N=115)	54,51±13,25 (N=186)	-0,058	0,1	NS
LDL (mg/dl)	138,68±31,91 (N=112)	126,55±36,49 (N=183)	12,12	9,57	p= 0,004
TG (mg/dl)	142,56±99,23 (N=115)	132,99±80,18 (N=186)	9,57	7,19	NS

Abreviaturas:

\bar{X} AF HC: media en el grupo con antecedentes familiares de hipercolesterolemia

\bar{X} No AF HC: media en grupo sin antecedentes familiares de hipercolesterolemia

HC: hipercolesterolemia

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

PAS: tensión arterial sistólica

PAD: tensión arterial diastólica

CT: colesterol total

HDL: colesterol HDL

LDL: colesterol LDL

TG: triglicéridos

Tabla 1.11.- Relación entre antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular con la presión arterial y el perfil lipídico de la cohorte en la Situación B (momento actual)

	\bar{X} AF ECV ± SD	\bar{X} No AF ECV ± SD	Dif	Dif %	Sig
PAS (mmHg)	121,94±13,52 (N=68)	121,01±10,52 (N=206)	0,91	0,75	NS
PAD (mmHg)	74,16±9 (N=68)	73,92±6,73 (N=206)	0,23	0,31	NS
CT (mg/dl)	219,92±37,85 (N=79)	210,92±38,64 (N=227)	9	4	NS
HDL (mg/dl)	53,16±12,72 (N=79)	55,30±13,82 (N=227)	-2,14	4	NS
LDL (mg/dl)	140,58±33,72 (N=77)	128,36±35,14 (N=223)	12,22	8,69	p= 0,008
TG (mg/dl)	135,74±72,85 (N=79)	137,11±92,15 (N=227)	-1,36	1	NS

Abreviaturas:

\bar{X} AF ECV: media en el grupo con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

\bar{X} No AF ECV: media en grupo sin antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

ECV: enfermedad cardiovascular (considerando como tal ángor, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y/o muerte súbita)

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

PAS: tensión arterial sistólica

PAD: tensión arterial diastólica

CT: colesterol total

HDL: colesterol HDL

LDL: colesterol LDL

TG: triglicéridos

2.3. -DATOS ANTROPOMÉTRICOS

La edad media de la muestra y sus características antropométricas en ambos momentos del seguimiento se exponen a continuación.

Tabla 1.12.- Datos antropométricos al inicio del estudio AGEMZA (años 1985-1986-1987) (Situación A)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Edad (años)	262	19,847	1,235	6,67	16,81	23,47
Peso (Kg)	260	69,677	6,957	37,0	53,0	90,0
Talla (cm)	260	176,773	5,625	35,00	163,00	198,00
IMC (Kg./m ²)	260	22,291	1,918	10,02	17,76	27,78

Tabla 1.13.- Datos antropométricos en el momento actual (años 2000-2001-2002) (Situación B)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Edad (años)	313	35,488	1,024	7,72	32,87	40,59
Peso (Kg)	312	81,864	9,094	54,60	57,20	111,8
Talla (cm)	312	176,711	5,889	33,00	163,00	196,00
IMC (Kg./m ²)	312	26,201	2,497	14,85	20,51	35,36
Pci (cm)	311	91,839	7,352	58,00	56,00	114,00
Pca (cm)	311	103,897	5,727	32,00	88,00	120,00

Abreviaturas (tablas 1.12. y 1.13):

\bar{X} : media

SD: desviación típica

Vm: valor mínimo

Vmx: valor máximo

IMC: índice de masa corporal

Pci: perímetro cintura

Pca: perímetro cadera

La tabla 1.14. refleja las diferencias en los parámetros antropométricos en ambos momentos del estudio. Mientras que la talla no ha sufrido cambios a lo largo de los 15 años, el peso y el IMC han aumentado de forma significativa. No se dispone de datos acerca de los perímetros de cintura y cadera en la Situación A.

Tabla 1.14.- Diferencias antropométricas entre Situación A (inicio del estudio) y Situación B (momento actual)

	$\bar{X} A \pm SD$	$\bar{X} B \pm SD$	Dif	Dif %	Sig	r	Sig r
Edad (años)	19,847 \pm 1,235	35,488 \pm 1,024					
Peso (Kg)	69,677 \pm 6,957	81,864 \pm 9,094	-12,106	14,78	p<0,05	0,626 (N=259)	p<0,05
Talla (cm)	176,773 \pm 5,625	176,711 \pm 5,889	0,019	1,074	NS	0,931 (N=259)	p<0,05
IMC (Kg./m ²)	22,291 \pm 1,918	26,201 \pm 2,497	-3,864	14,73	p<0,05	0,481 (N=259)	p<0,05

Abreviaturas:

$\bar{X}A$: media en Situación A

$\bar{X}B$: media en Situación B

SD: desviación típica

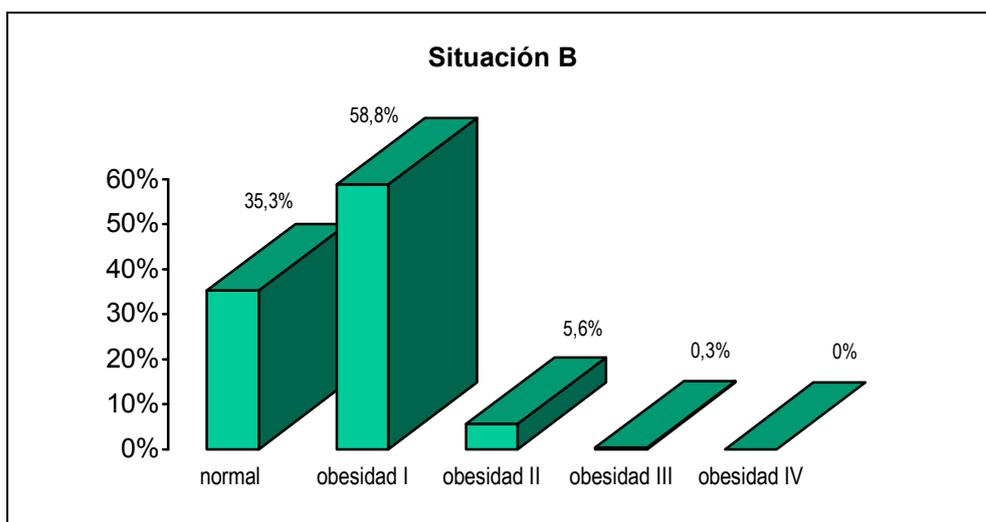
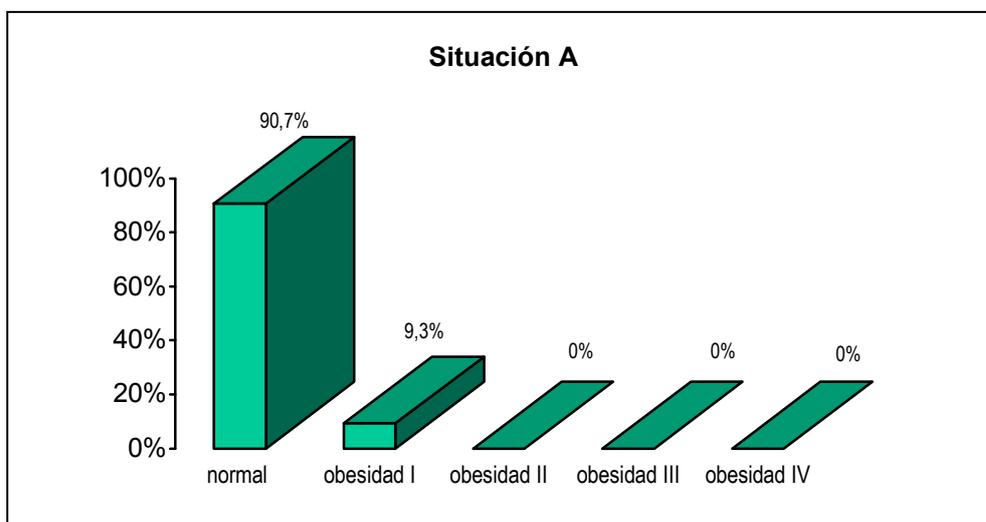
Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

IMC: índice de masa corporal

Gráfico 2. Distribución del Índice de masa corporal en ambas situaciones



Categorías IMC (índice masa corporal):

Normal: 20-25 Kg./m²

Obesidad I: 25-30 Kg./ m²

Obesidad II: 30-35 Kg./ m²

Obesidad III: 35-40 Kg./ m²

Obesidad IV o mórbida: >40 Kg./ m²

2.4. -DATOS HEMODINÁMICOS

A continuación se expresan en tablas los datos de frecuencia cardíaca y presión arterial en ambos momentos (Situación A y B), así como su diferencia a lo largo del tiempo. Los gráficos 3. y 4 explican la distribución de la presión arterial en las dos situaciones según las categorías de JNC VII⁶⁷. Los gráficos 5., 6. y 7. indican las diferencias en los parámetros lipídicos en función de la presión arterial.

Tabla 1.15.- Datos hemodinámicos al inicio del estudio AGEMZA (años 1985-1986-1987) (Situación A)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Frec (<i>latidos/minuto</i>)	178	71,961	6,029	32	54	86
PAS (<i>mmHg</i>)	178	126,348	12,379	65	90	155
PAD (<i>mmHg</i>)	178	72,725	10,604	40	50	90
PAM (<i>mmHg</i>)	178	90,599	10,125	43,33	66,67	110

Tabla 1.16.- Datos hemodinámicos en el momento actual (años 2000-2001-2002) (Situación B)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Frec (<i>latidos/minuto</i>)	278	65,615	10,466	60	43	103
PAS (<i>mmHg</i>)	278	121,273	11,256	71	92	163
PAD (<i>mmHg</i>)	278	74,032	7,340	44	58	102
PAM (<i>mmHg</i>)	278	89,779	8,048	49,33	70	119,33

Abreviaturas (tablas 1.15. y 1.16.):

\bar{X} : media

SD: desviación típica

Vm: valor mínimo

Vmx: valor máximo

Frec: frecuencia cardíaca

PAS: tensión arterial sistólica

PAD: tensión arterial diastólica

PAM: tensión arterial media

Tabla 1.17.- Diferencias entre datos hemodinámicos en Situación A (inicio del estudio) y Situación B (momento actual)

	$\bar{X} A \pm SD$	$\bar{X} B \pm SD$	Dif	Dif %	Sig	r	Sig r
Frec (latidos/minuto)	71,961±6,029	65,615±10,466	7,160	9,94	p<0,05	0,155 (N=150)	NS
PAS (mmHg)	126,348±12,379	121,273±11,256	5,060	4	p<0,05	0,117 (N=150)	p=0,03
PAD (mmHg)	72,725±10,604	74,032±7,340	-1,093	1,5	NS	0,118 (N=150)	NS
PAM (mmHg)	90,559±10,125	89,779±8,048	0,957	1,05	NS	0,120 (N=150)	NS

Abreviaturas:

$\bar{X}A$: media en Situación A

$\bar{X}B$: media en Situación B

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

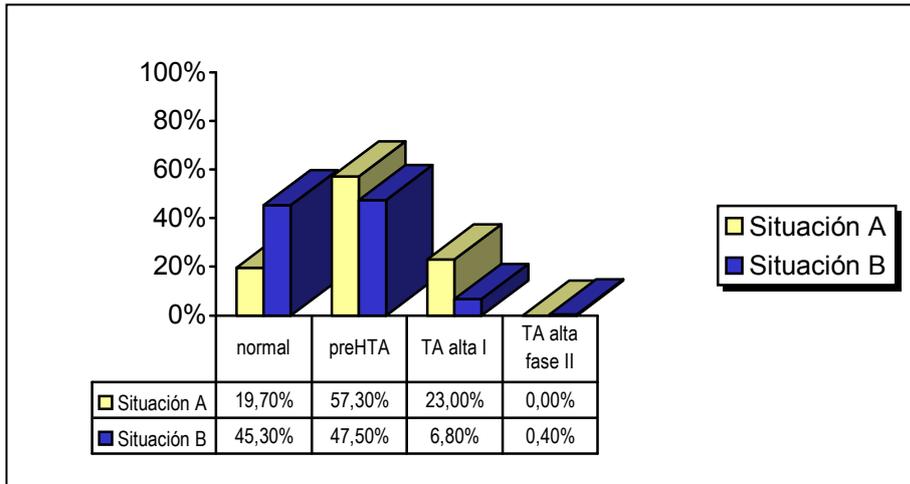
Frec: frecuencia cardíaca

PAS: tensión arterial sistólica

PAD: tensión arterial diastólica

PAM: tensión arterial media

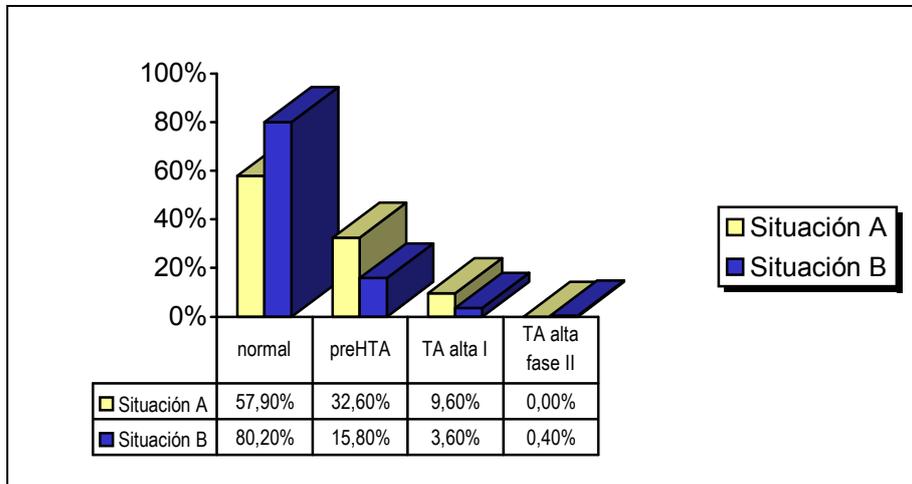
Gráfico 3. Categorías de PAS (JNC VII)⁶⁷



Categorías PAS JNC VII:

Normal: <120 mmHg
 PreHTA (prehipertensión): 120-139 mmHg
 TA alta fase I: 140-159 mmHg
 TA alta fase II: ≥160 mmHg

Gráfico 4. Categorías de PAD (JNC VII)



Categorías PAD JNC VII:

Normal: <80 mmHg
 PreHTA (prehipertensión): 80-89 mmHg
 TA alta fase I: 90-99 mmHg
 TA alta fase II: ≥100 mmHg

Tabla 1.18.- Diferencias en perfil lipídico en dependencia de los grados de presión arterial (JNC-VII)

	\bar{X} PAS normal \pm SD	\bar{X} PAS preHTA \pm SD	\bar{X} PAS HTA fase 1 \pm SD	\bar{X} PAS HTA fase 2 \pm SD	Sig
CT (mg/dl)	215,16 \pm 42,44	209,86 \pm 35,71	223,42 \pm 28,69	201	NS
HDL (mg/dl)	54,33 \pm 12,52	55,84 \pm 14,52	58,94 \pm 13,89	38	NS
LDL (mg/dl)	133,12 \pm 37,04	128,89 \pm 33,69	133,98 \pm 27,82	134,6	NS
TG (mg/dl)	140,86 \pm 106,94	125,62 \pm 58,32	152,42 \pm 61,95	142	NS
	N=125	N=131	N=19	N=1	

	\bar{X} PAD normal \pm SD	\bar{X} PAD preHTA \pm SD	\bar{X} PAD HTA fase 1 \pm SD	\bar{X} PAD HTA fase 2 \pm SD	Sig
CT (mg/dl)	213,63 \pm 39,86	207,75 \pm 33,70	228,2 \pm 25,19	197	NS
HDL (mg/dl)	55,26 \pm 13,91	56,06 \pm 13,28	54 \pm 8,70	44	NS
LDL (mg/dl)	131,79 \pm 36,18	125,48 \pm 28,40	143,18 \pm 27,79	120,20	NS
TG (mg/dl)	134,04 \pm 88,78	131 \pm 65,25	155,10 \pm 55,91	164	NS
	N=221	N=44	N=10	N=1	

Abreviaturas:

- \bar{X} PAS normal: media en el grupo con PAS <120 mmHg
- \bar{X} PAS preHTA: media en el grupo con PAS 120-139 mmHg
- \bar{X} PAS HTA fase 1: media en el grupo con PAS 140-159 mmHg
- \bar{X} PAS HTA fase 2: media en el grupo con PAS \geq 160 mmHg
- \bar{X} PAD normal: media en el grupo con PAD <80 mmHg
- \bar{X} PAD preHTA: media en el grupo con PAD 80-89 mmHg
- \bar{X} PAD HTA fase 1: media en el grupo con PAD 90-99 mmHg
- \bar{X} PAD HTA fase 2: media en el grupo con PAD \geq 100 mmHg
- SD: desviación típica
- Sig: probabilidad
- PAS: presión arterial sistólica
- PAD: presión arterial diastólica
- CT: colesterol total
- HDL: colesterol HDL
- LDL: colesterol LDL
- TG: triglicéridos

Gráfico 5. Diferencias en el nivel sérico de colesterol total según la presencia o no de hipertensión arterial

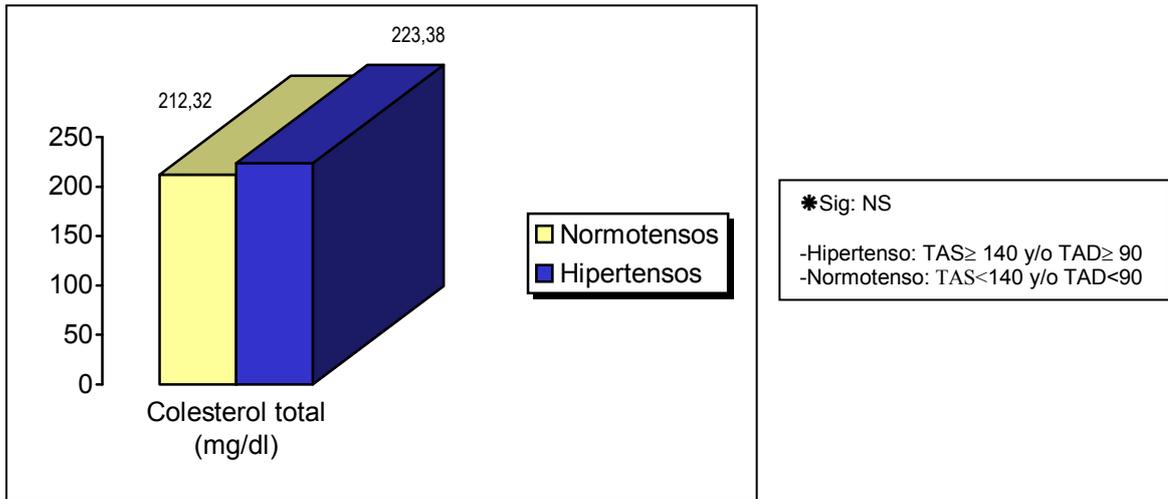


Gráfico 6. Diferencias en el nivel de LDL colesterol según la presencia o no de hipertensión arterial

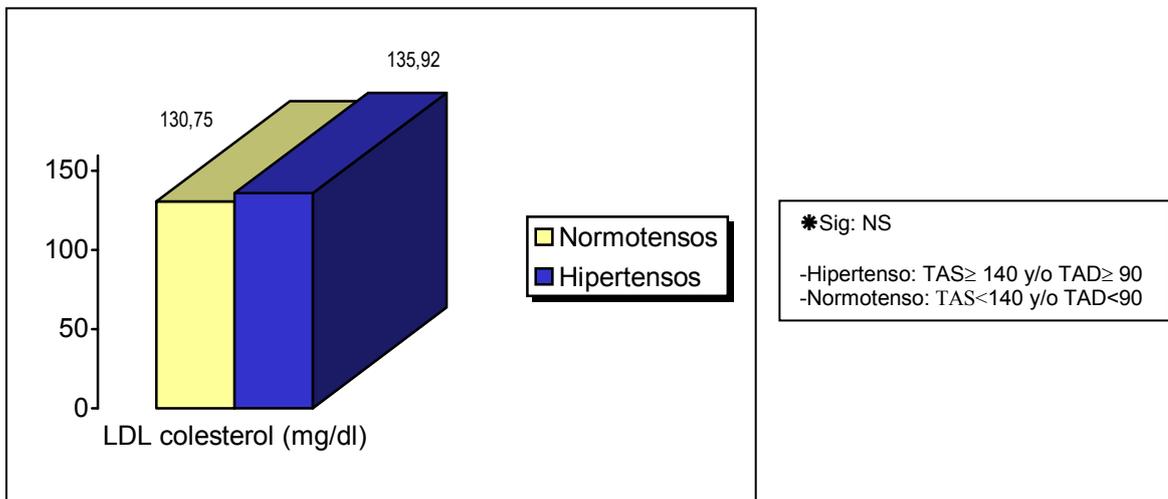
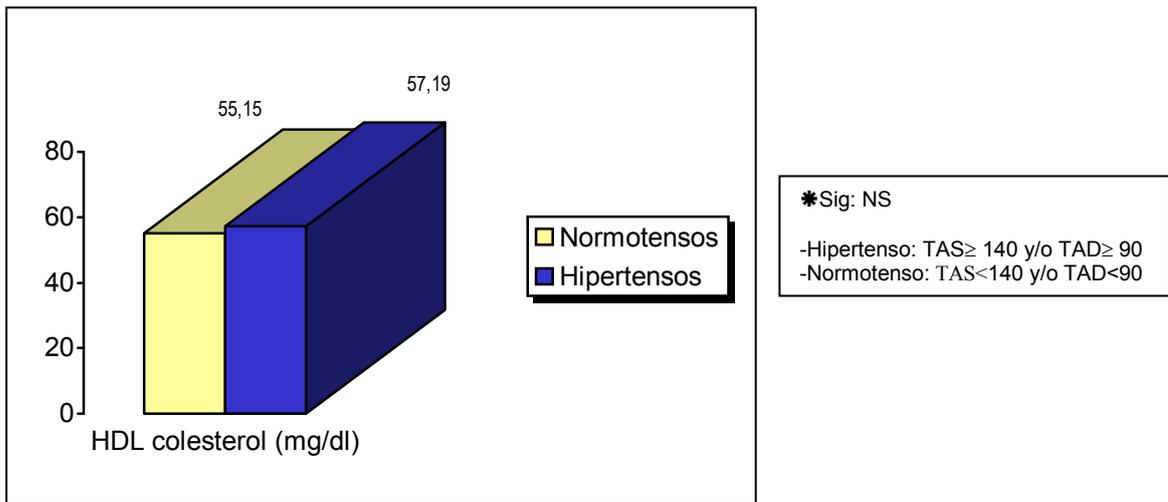


Gráfico 7. Diferencias en el nivel de HDL colesterol según la presencia o no de hipertensión arterial



2.5. -DATOS HEMATOLÓGICOS

El objetivo principal de su determinación es comprobar la ausencia de patología aguda o crónica en los sujetos de la muestra que pudiera suponer un “distractor” que interfiriese en el resto de determinaciones.

También hemos estudiado la influencia del hábito tabáquico sobre la serie blanca, observando diferencias significativas (gráfico 8.).

Tabla 1.19.- Datos hematológicos al inicio del estudio (Situación A)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Hts (<i>mill/mm³</i>)	260	4,756	0,347	2,21	3,49	5,70
Hb (<i>g/dl</i>)	260	14,278	1,003	6,40	10,80	17,20
Hto (%)	261	42,249	2,936	15	36	51
VCM (<i>fl</i>)	261	88,854	2,506	16	80	96
L (<i>mil/mm³</i>)	260	7337,250	1478,413	8500	3410	11910
P (<i>mil/mm³</i>)	260	231,592	40,40	226	142	386

Abreviaturas:

\bar{X} : media

SD: desviación típica

Vm: valor mínimo

Vmx: valor máximo

Hts: hematíes

Hb: hemoglobina

Hto: hematocrito

VCM: volumen corpuscular medio

L: leucocitos

P: plaquetas

Tabla 1.20.- Datos hematológicos en el momento actual (Situación B)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Hts (<i>mill/mm</i> ³)	199	5,1297	0,341	1,85	4,28	6,13
Hb (<i>g/dl</i>)	199	15,248	0,906	4,10	13,40	17,50
Hto (%)	199	45,66	2,575	14,40	37,30	51,70
VCM (<i>fl</i>)	199	89,211	3,666	23	75	98
L (<i>mil/mm</i> ³)	199	7054,773	1481,046	9500	4200	13700
P (<i>mil/mm</i> ³)	199	224,794	49,012	297	121	418

Tabla 1.21.- Diferencias entre parámetros hematológicos en Situación A (inicio del estudio) y Situación B (momento actual)

	$\bar{X} A \pm SD$	$\bar{X} B \pm SD$	Dif	Dif %	Sig	r	Sig r
Hts <i>mill/mm</i> ³)	4,756±0,347	5,1297±0,341	-0,419	8,16	p<0,05	0,263 (N=169)	P=0,01
Hb (<i>g/dl</i>)	14,278±1,003	15,248±0,906	-1,169	7,67	p<0,05	0,272 (N=169)	p<0,05
Hto (%)	42,249±2,936	45,66±2,575	-3,955	8,65	p<0,05	0,095 (N=169)	NS
VCM (<i>fl</i>)	88,854±2,506	89,211±3,666	-0,763	0,8	p<0,05	0,0819 (N=169)	p<0,05
L (<i>mil/mm</i> ³)	7337,250±1478,413	7054,773±1481,046	236,940	3,22	p=0,052	0,416 (N=169)	p<0,05
P (<i>mil/mm</i> ³)	231,592±40,40	224,794±49,012	6,767	2,92	p=0,043	0,536 (N=169)	p<0,05

Abreviaturas (tablas 1.20. y 1.21):

$\bar{X}A$: media en Situación A

$\bar{X}B$: media en Situación B

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

Hts: hematíes

Hb: hemoglobina

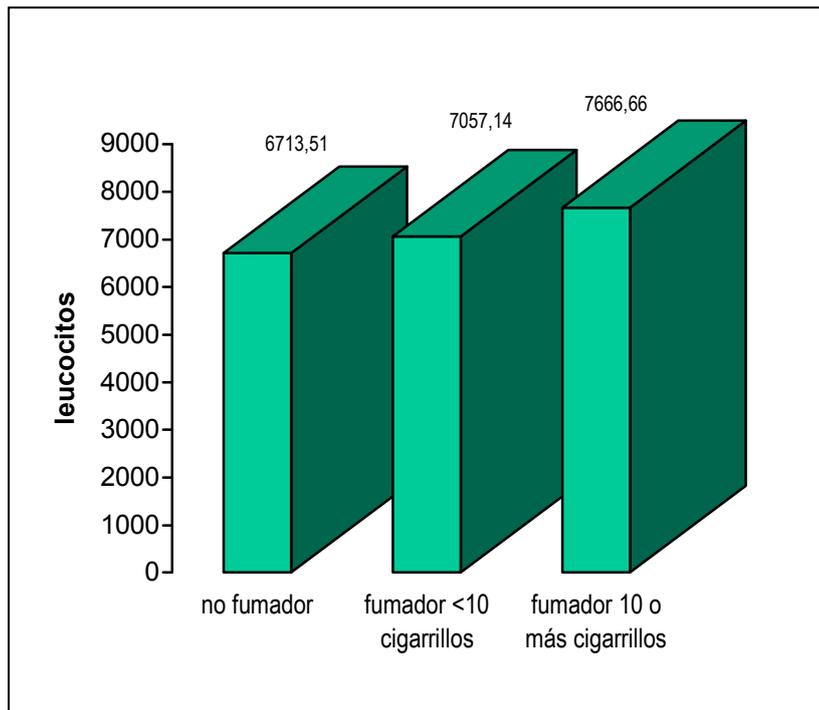
Hto: hematocrito

VCM: volumen corpuscular medio

L: leucocitos

P: plaquetas

Gráfico 8. Contaje de leucocitos según categorías de hábito tabáquico



*Sig: $p < 0,001$

2.6. -DATOS BIOQUÍMICOS (I)

Sin considerar los lípidos, no se dispone de datos bioquímicos al inicio del estudio AGEMZA. En la actualidad hemos comprobado el estado de salud de la muestra, incluso la ausencia de casos con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa en ayunas.

Tabla 1.22.- Datos bioquímicos en el momento actual (Situación B)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Creat (mg/dl)	311	1,215	0,139	0,70	0,90	1,60
Homocist	78	12,412	3,847	22,20	6,50	28,70
Gluc (mg/dl)	169	84,355	8,890	50,00	63,00	113,00

Abreviaturas:

\bar{X} : media

SD: desviación típica

Vm: valor mínimo

Vmx: valor máximo

Creat: creatinina

Homocist: homocisteína

Gluc: glucosa

2.7. -DATOS BIOQUÍMICOS (II)

En este apartado nos referiremos al análisis del perfil lipídico en ambas situaciones del estudio. Se observa una diferencia significativa en casi todos los parámetros a lo largo del tiempo, con un claro empeoramiento del perfil, encontrando un incremento de hasta 68 mg/dl de colesterol total.

Los gráficos 9., 10., 11. y 12 muestran la distribución de colesterol total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos según el ATP III en ambos momentos A y B del estudio.

No disponemos de datos de Lp(a) inicial por lo que no pueden establecerse comparaciones. Los gráficos de distribución de Lp(a) muestran cómo ésta es amplia, con un gran rango de valores. Debido al gran componente genético en las cifras individuales de Lp(a), la tabla de contingencia 1.26. trata de ver si existen diferencias en función de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, sin encontrar significación estadística en ellas.

Tabla 1.23.- Parámetros lipídicos al inicio del estudio AGEMZA (Situación A)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
CT (mg/dl)	259	145,332	28,039	161,00	66,00	227,00
HDL (mg/dl)	259	60,174	11,47	75	33,0	108,0
LDL (mg/dl)	258	74,558	26,545	148,80	9,40	158,20
TG (mg/dl)	260	53,177	16,519	148,0	29,0	177,0
ApoA (mg/dl)	132	127,20	19,32	95,10	87,90	183
ApoB (mg/dl)	132	51,18	12,68	81,7	10,1	91,8
LDL/ApoB	130	1,63	0,76	9,07	0,24	9,31

Abreviaturas:

\bar{X} : media

SD: desviación típica

Vm: valor mínimo

Vmx: valor máximo

CT: colesterol total

HDL: colesterol HDL

LDL: colesterol LDL

TG: triglicéridos

ApoA: apolipoproteína A

ApoB: apolipoproteína B

LDL/ApoB: relación LDL/apoB

Tabla 1.24.- Parámetros lipídicos en el momento actual (Situación B)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
CT (mg/dl)	311	213,732	38,501	231,00	129,00	360,00
HDL (mg/dl)	311	54,727	13,520	77,0	27,0	104,0
LDL (mg/dl)	305	131,923	35,028	207,20	51,20	258,40
TG (mg/dl)	311	137,189	87,043	764,00	40,00	804,00
ApoA (mg/dl)	310	148,31	23	157	96	253
ApoB (mg/dl)	310	106,619	23,778	128,00	53,00	181,00
LDL/ApoB	304	1,238	0,178	1,18	0,62	1,80
Lp(a) (mg/dl)	248	30,729	37,346	219,00	0,00	219,00

Abreviaturas: \bar{X} : media

SD: desviación típica

Vm: valor mínimo

Vmx: valor máximo

CT: colesterol total

HDL: colesterol HDL

LDL: colesterol LDL

TG: triglicéridos

ApoA: apolipoproteína A

ApoB: apolipoproteína B

LDL/ApoB: relación LDL/apoB

Lp(a): lipoproteína a

Tabla 1.25.- Diferencias entre los parámetros lipídicos al inicio del estudio (Situación A) y en el momento actual (Situación B)

	$\bar{X} A \pm SD$	$\bar{X} B \pm SD$	Dif	Dif %	Sig	r	Sig r
CT (mg/dl)	145,332±28,039	213,732±38,501	-68,023	31,81	p<0,05	0,620 (N=258)	p<0,05
HDL (mg/dl)	60,174±11,47	54,727±13,520	5,558	9,23	p<0,05	0,427 (N=258)	p<0,05
LDL (mg/dl)	74,558±26,545	131,923±35,028	-57,693	43,73	p<0,05	0,601 (N=253)	p<0,05
TG (mg/dl)	53,177±16,519	137,189±87,043	-80,297	58,52	p<0,05	0,290 (N=259)	p<0,05
ApoA (mg/dl)	127,20±19,32	148,31±23	-20,51	13,82	p<0,05	0,558 (N=132)	p<0,05
ApoB (mg/dl)	51,18±12,68	106,619±23,778	-58,05	54,44	p<0,05	0,47 (N=132)	p<0,05
LDL/ApoB	1,63±0,76	1,238±0,178	0,37	22,70	p<0,05	0,086 (N=130)	NS

Abreviaturas:

$\bar{X}A$: media en Situación A

$\bar{X}B$: media en Situación B

SD: desviación típica

Dif: diferencia de medias

Dif%: diferencia en porcentaje

Sig: probabilidad

CT: colesterol total

HDL: colesterol HDL

LDL: colesterol LDL

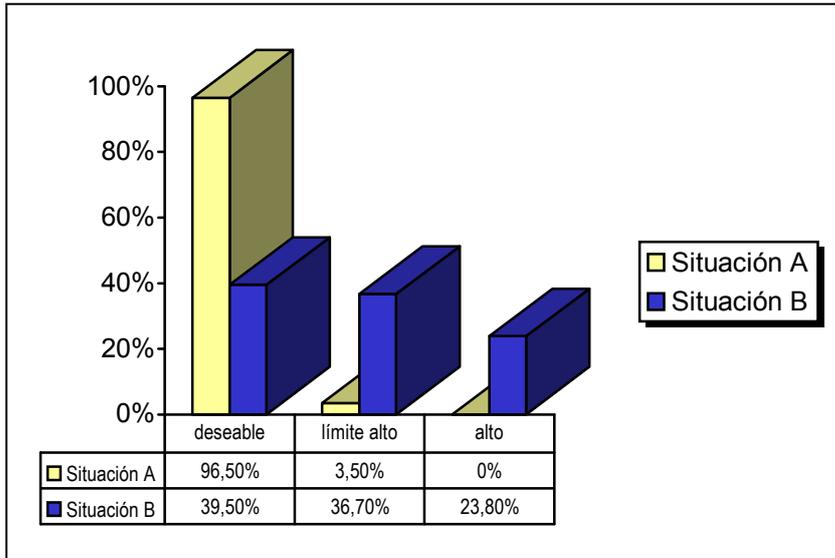
TG: triglicéridos

ApoA: apolipoproteína A

ApoB: apolipoproteína B

LDL/ApoB: relación LDL/apoB

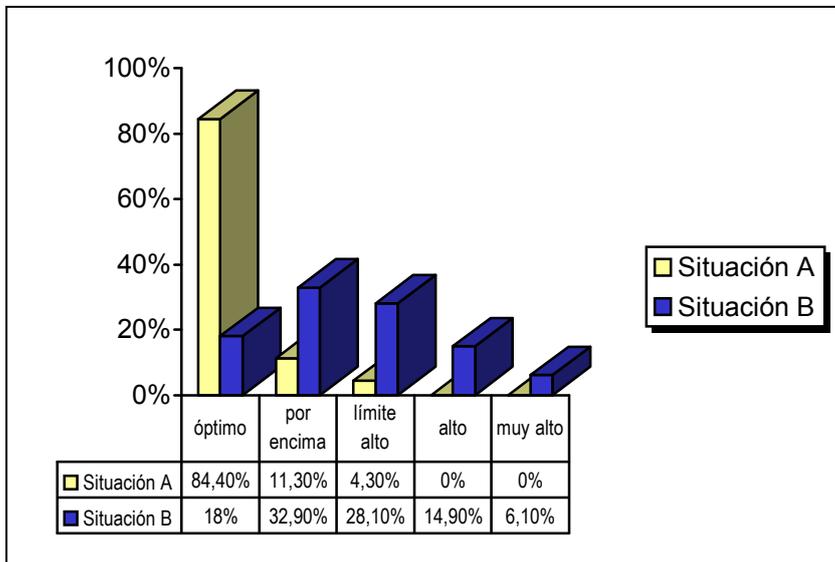
Gráfico 9. Distribución de nivel de colesterol total según categorías ATP III



* Categorías de colesterol según ATP III:

- Deseable: <200 mg/dl
- Límite alto: 200-239 mg/dl
- Alto: ≥ 240 mg/dl

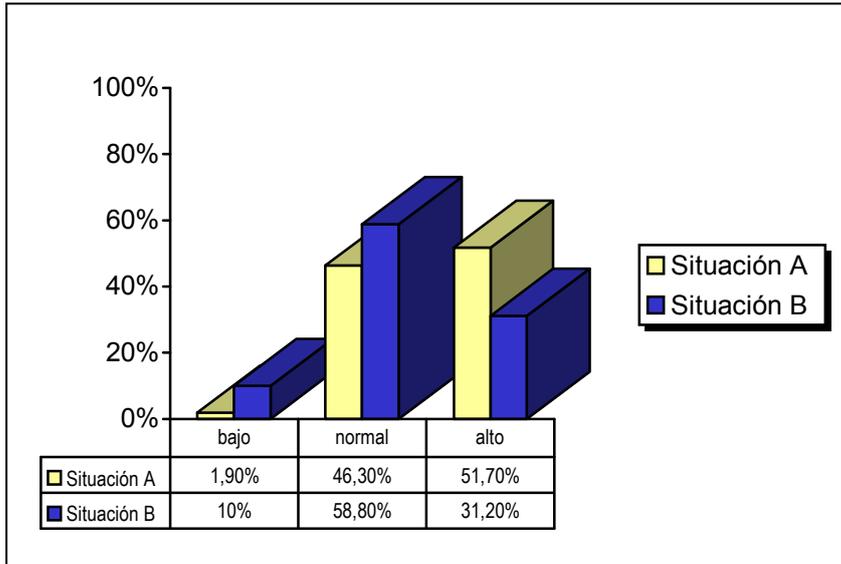
Gráfico 10. Distribución del nivel de LDL-colesterol según categorías ATP III



* Categorías de LDL según ATP III:

- Óptimo: <100 mg/dl
- Casi o por encima del óptimo: 100-129 mg/dl
- Nivel límite alto: 130-159 mg/dl
- Nivel alto: 160-189 mg/dl
- Muy alto: ≥ 190 mg/dl

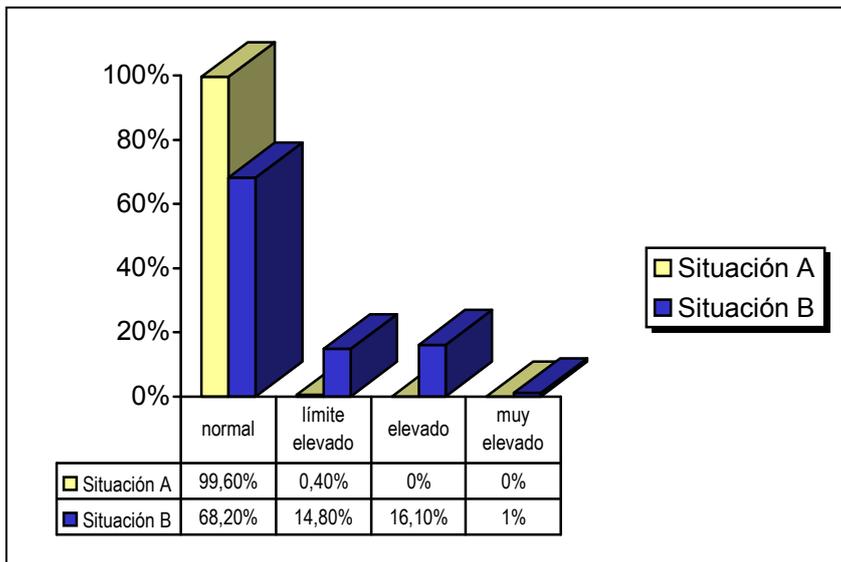
Gráfico 11. Distribución de nivel de HDL-colesterol según categorías ATP III



* Categorías de HDL según ATP III:

- Bajo: < 40 mg/dl
- Alto: ≥ 60 mg/dl

Gráfico 12. Distribución de nivel de triglicéridos según categorías ATP III



* Categorías de triglicéridos según ATP III:

- Nivel normal: <150 mg/dl
- Nivel límite-elevado: 150-199 mg/dl
- Nivel elevado: 200-499 mg/dl
- Nivel muy elevado: ≥500 mg/dl

Gráfico 13. Distribución de Lp(a) en Situación B

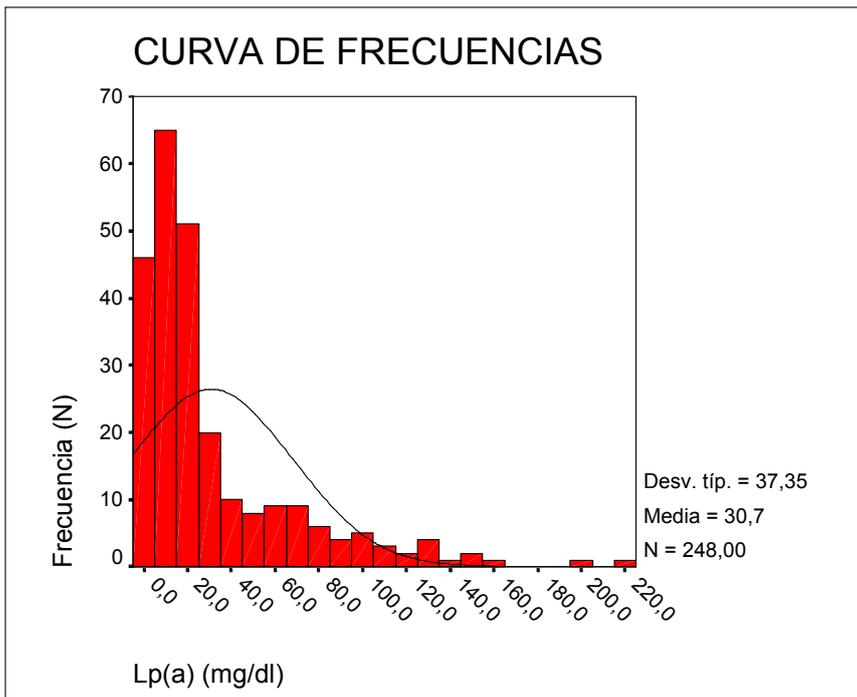
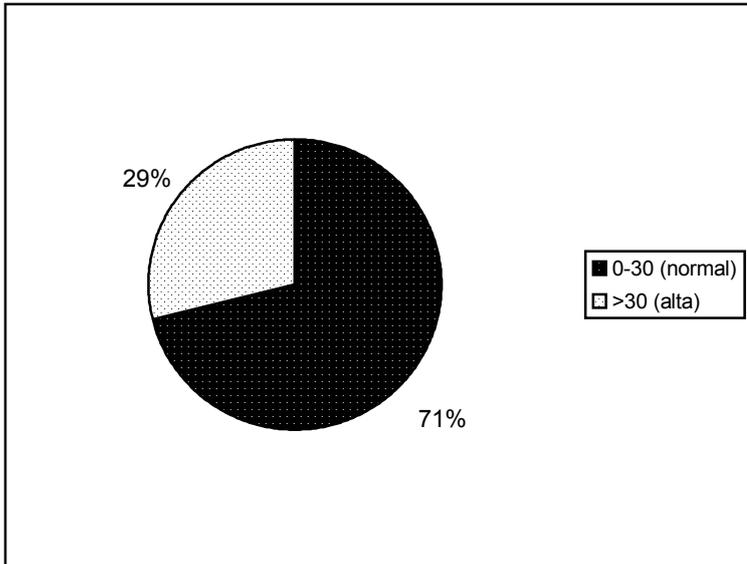


Tabla 1.26.- Diferencias en niveles de lipoproteína(a) según antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

			antecedentes familiares		Total
			Sí	No	
categoría Lp(a)	0-30	N	53	121	174
		% de antecedentes familiares	80.3%	68.4%	71.6%
	>30	N	13	56	69
		% de antecedentes familiares	19.7%	31.6%	28.4%
Total	N		66	177	243
	% de antecedentes familiares		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-cuadrado de Pearson = 3,372

Sig: NS

Lp(a) niveles:

-normales: 0-30 mg/dl

-altos: >30 mg/dl

2.8. -RIESGO CORONARIO

Hemos estimado el riesgo coronario en nuestra muestra aplicando la ecuación de riesgo de Framingham. En las tablas 1.27., 1.28. y 1.29 se expresa el riesgo en 10 años estimado desde la Situación A y la Situación B. Los gráficos 14. y 15. indican la distribución de dichos riesgos en nuestra muestra.

Tabla 1.27.- Riesgo A: riesgo coronario a los 45 años de edad estimado desde la Situación A (tras aplicar ecuación de Framingham)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Riesgo A	174	0,002701	0,002679	0,02	0,00	0,02

Tabla 1.28.- Riesgo B: riesgo coronario a los 45 años de edad estimado desde la Situación B (tras aplicar ecuación de Framingham)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Riesgo B	276	0,02401	0,01781	0,10	0,00	0,11

Abreviaturas (tablas 1.27., 1.28.):

\bar{X} : media

SD: desviación típica

Vm: valor mínimo

Vmx: valor máximo

Riesgo: riesgo coronario estimado con ecuación de Framingham

Riesgo A: riesgo de enfermedad coronaria a los 25 años en sujetos en Situación A menos riesgo coronario a los 15 años en sujetos en Situación A

Riesgo B: riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años en sujetos en Situación B

Tabla 1.29.- Diferencias entre los Riesgos coronarios A y B

	$\bar{X} A \pm SD$	$\bar{X} B \pm SD$	Dif	Sig	r	Sig r
Riesgo	0,002701 \pm 0,002679	0,02401 \pm 0,01781	0,02218	P<0,05	0,471 (N=146)	p<0,05

Abreviaturas:

SD: desviación típica

XA: media en Situación A

 $\bar{X}B$: media en Situación B

Dif: diferencia de medias

Sig: probabilidad

Riesgo: riesgo coronario estimado con ecuación de Framingham

Riesgo A: riesgo de enfermedad coronaria a los 25 años en sujetos en Situación A menos riesgo coronario a los 15 años en sujetos en Situación A

Riesgo B: riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años en sujetos en Situación B

Gráfico 14. Distribución del Riesgo coronario A

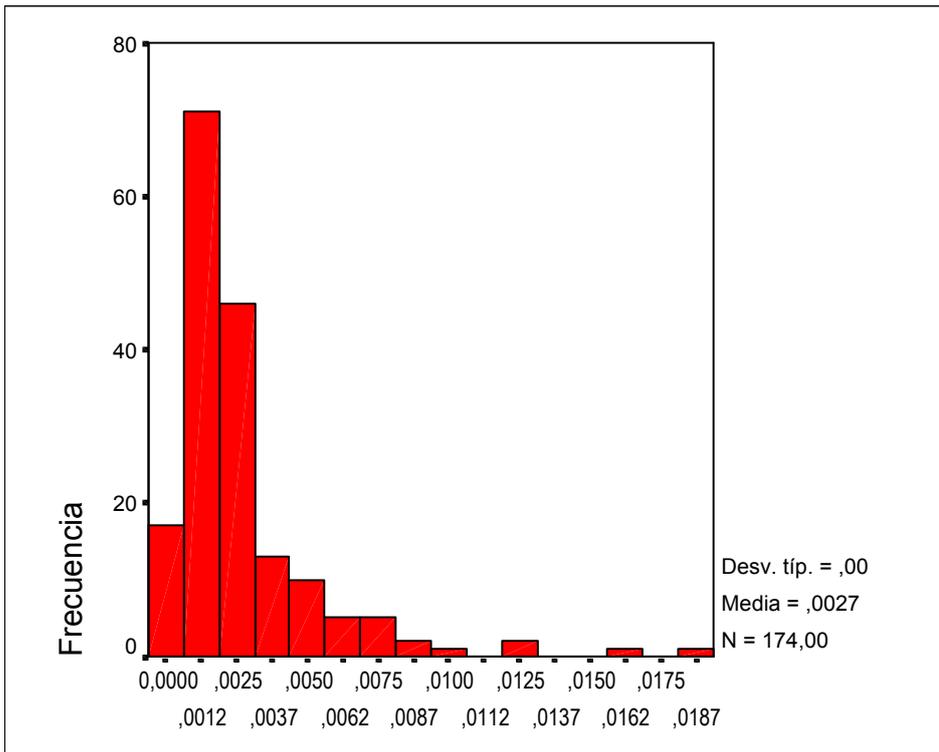
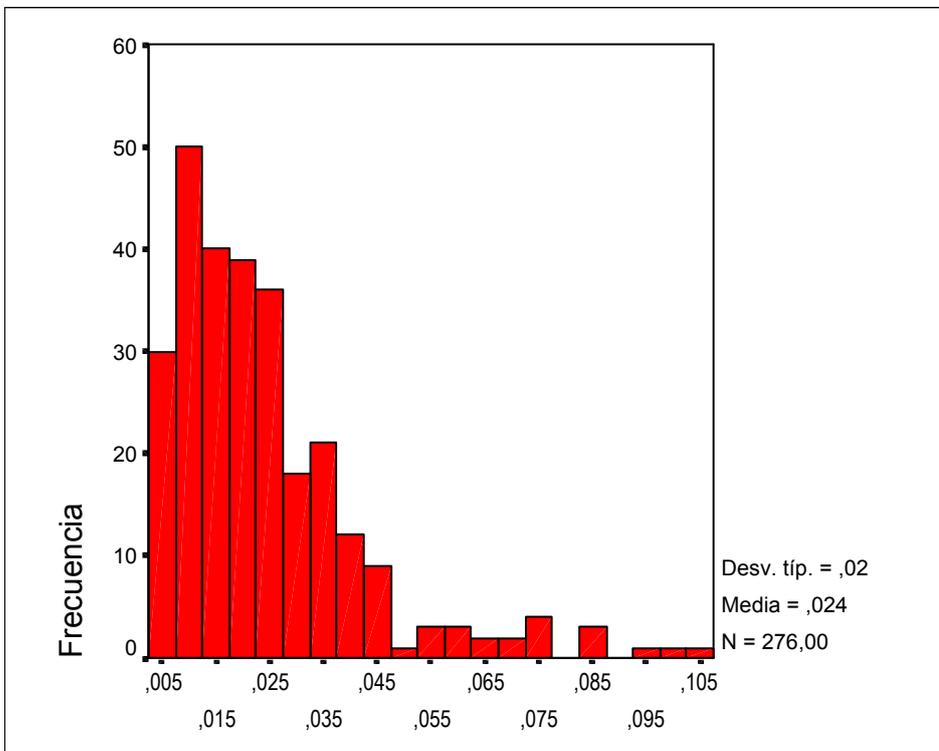


Gráfico 15. Distribución del Riesgo coronario B



En las tablas 1.30., 1.31. y 1.32. pueden observarse los datos descriptivos de la predicción del riesgo coronario a los 60 años de edad, estimada desde la Situación A del estudio y desde la Situación B. La distribución de dicho cálculo en ambas circunstancias está expresada en los gráficos 16., 17., 18., y 19.

Tabla 1.30.- Riesgo A 60: riesgo coronario a los 60 años de edad estimado desde la Situación A (tras aplicar ecuación de Framingham)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Riesgo A60	174	0,06518	0,02876	0,18	0,01	0,19

Tabla 1.31.- Riesgo B 60: riesgo coronario a los 60 años de edad estimado desde la Situación B (tras aplicar ecuación de Framingham)

	N	\bar{X}	SD	Rango	Vm	Vmx
Riesgo B60	276	0,1183	0,05377	0,25	0,04	0,29

Abreviaturas (tablas 1.30., 1.31.):

\bar{X} : media

SD: desviación típica

Vm: valor mínimo

Vmx: valor máximo

Sig: probabilidad

Riesgo: riesgo coronario estimado con ecuación de Framingham

Riesgo A 60: riesgo de enfermedad coronaria a los 60 años estimado desde la Situación A

Riesgo B 60: riesgo de enfermedad coronaria a los 60 años estimado desde la Situación B

Tabla 1.32.- Diferencias entre los Riesgos coronarios A 60 y B 60

	$\bar{X} A \pm SD$	$\bar{X} B \pm SD$	Dif	Sig	r	Sig r
Riesgo	0,06518 \pm 0,02876	0,1183 \pm 0,05377	-0,589	P<0,05	0,321 (N=146)	p<0,05

Abreviaturas:

SD: desviación típica

 $\bar{X}A$: media en Situación A $\bar{X}B$: media en Situación B

Dif: diferencia de medias

Sig: probabilidad

Riesgo: riesgo coronario estimado con ecuación de Framingham

Riesgo A 60: riesgo de enfermedad coronaria a los 60 años estimado desde la Situación A

Riesgo B 60: riesgo de enfermedad coronaria a los 60 años estimado desde la Situación B

Gráfico 16. Distribución del Riesgo coronario A 60

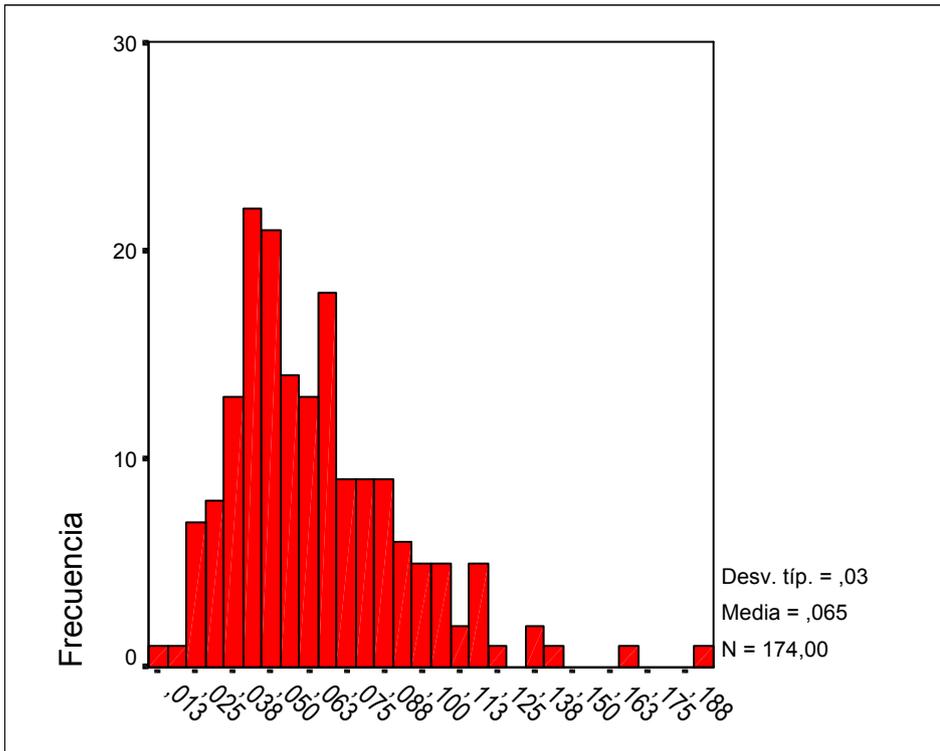


Gráfico 17. Distribución del Riesgo coronario B 60

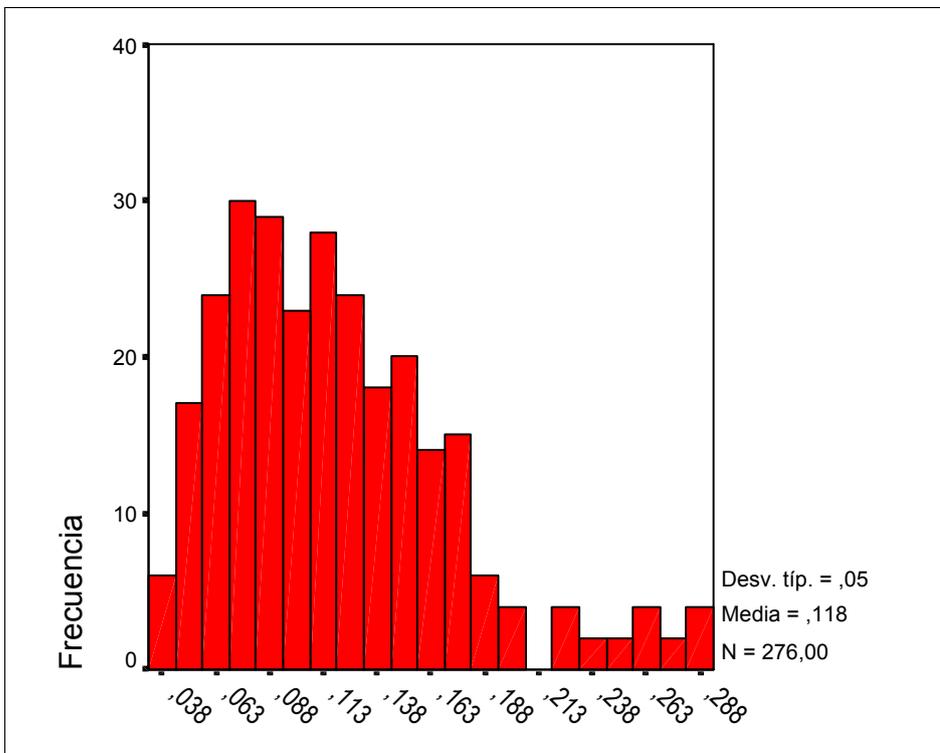


Gráfico 18. Distribución en categorías del Riesgo coronario A 60

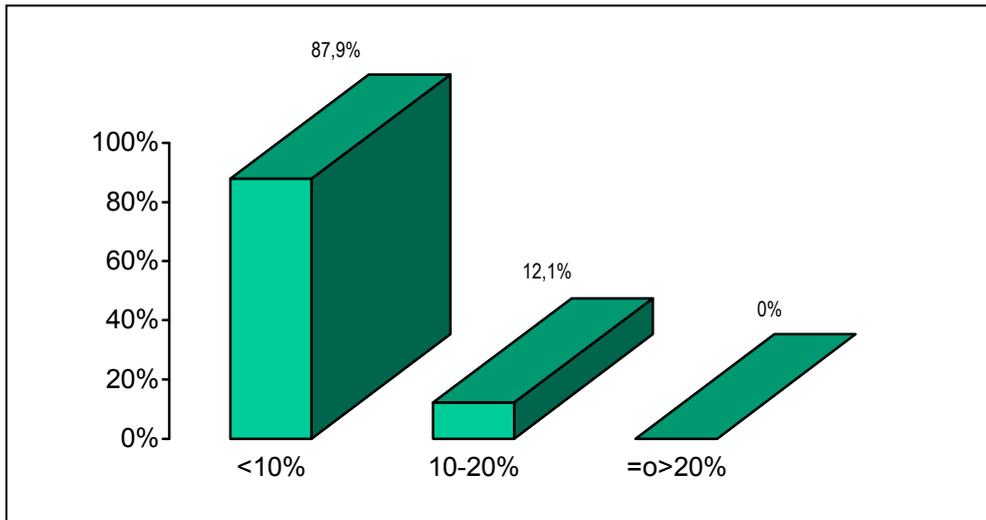
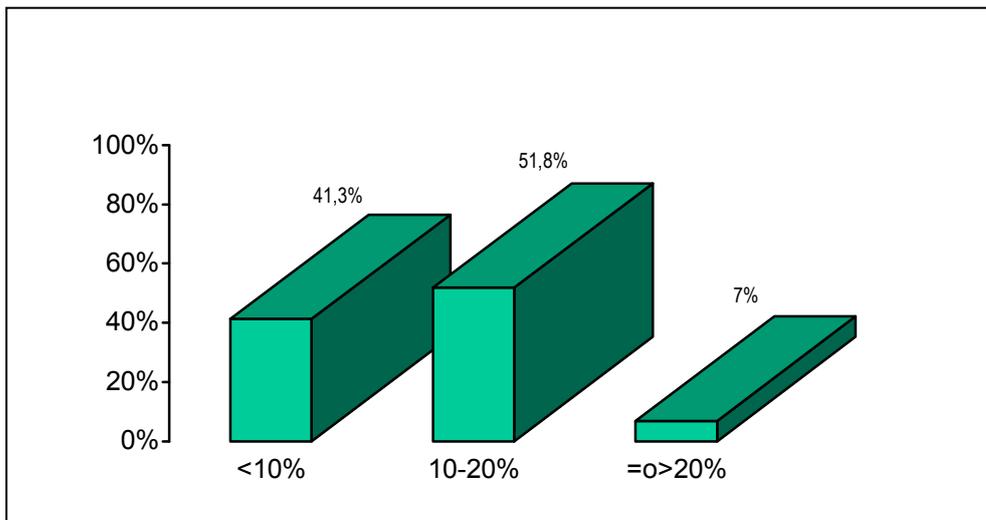


Gráfico 19. Distribución en categorías del Riesgo coronario B 60



3. -Estudio bivalente I: coeficientes de correlación

Se exponen los coeficientes de correlación con la significación correspondiente de cada una de las variables antropométricas y hemodinámicas (tabla 2.1) y lipídicas (tabla 2.2.) estudiadas en ambos momentos del seguimiento, indicando en qué medida puede predecirse el valor en Situación B conociendo el valor en A.

Tabla 2.1.- Correlaciones entre parámetros antropométricos y hemodinámicos en Situación A (inicio del estudio) y Situación B (momento actual)

	Peso A		Talla A		IMC A		Frec A		PAS A		PAD A	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso B	0,626	<0,05	0,513	<0,05	0,352	<0,05	-0,076	NS	0,040	NS	0,039	NS
Talla B	0,501	<0,05	0,931	<0,05	-0,097	NS	-0,044	NS	-0,011	NS	-0,090	NS
IMC B	0,385	<0,05	-0,039	NS	0,481	<0,05	-0,065	NS	0,057	NS	0,115	NS
Pci B	0,451	<0,05	0,236	<0,05	0,349	<0,05	-0,006	NS	0,016	NS	0,095	NS
Pca B	0,495	<0,05	0,346	<0,05	0,327	<0,05	-0,052	NS	0,072	NS	0,059	NS
Frec B	-0,101	NS	-0,110	NS	-0,031	NS	0,155	NS	0,188	=0,021	0,121	NS
PAS B	0,095	NS	0,104	NS	0,033	NS	0,152	NS	0,177	=0,03	-0,011	NS
PAD B	0,033	NS	0,061	NS	-0,004	NS	0,133	NS	0,164	=0,046	0,118	NS

Abreviaturas:

Sig (p): probabilidad

IMC: índice de masa corporal ($Kg./m^2$)

Pci: perímetro cintura (cm)

Pca: perímetro cadera (cm)

Frec: frecuencia cardíaca ($latidos/minuto$)

PAS: tensión arterial sistólica ($mmHg$)

PAD: tensión arterial diastólica ($mmHg$)

Tabla 2.2.- Correlaciones entre parámetros lipídicos en Situación A (inicio del estudio) y Situación B (momento actual)

	CT A		LDL A		HDLA		TG A		ApoB A		LDL/ApoB A	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
CT B	0,620	<0,05	0,544	<0,05	0,197	<0,05	0,177	=0,004	0,391	<0,05	0,109	NS
LDL B	0,589	<0,05	0,601	<0,05	0,013	NS	0,139	=0,026	0,418	<0,05	0,16	NS
HDL B	0,056	NS	-0,11	NS	0,427	<0,05	-0,14	=0,019	-0,11	NS	0,051	NS
TG B	0,189	=0,002	0,138	=0,027	0,056	NS	0,290	<0,05	0,167	NS	-0,097	NS
Apo B	0,513	<0,05	0,544	<0,05	-0,05	NS	0,179	=0,04	0,470	<0,05	0,134	NS
LDL/ApB B	0,259	<0,05	0,229	<0,05	0,122	NS	-0,04	NS	-0,01	NS	0,086	NS
Lp(a) B	0,112	NS	0,050	NS	0,164	=0,02	-0,06	NS	0,059	NS	-0,066	NS

Abreviaturas:

Sig (p): probabilidad

CT: colesterol total (mg/dl)

LDL: colesterol LDL (mg/dl)

HDL: colesterol HDL (mg/dl)

TG: triglicéridos (mg/dl)

ApoB: apolipoproteína B (mg/dl)

LDL/ApB: relación LDL/apoB

Lp(a): lipoproteína a (mg/dl)

La tabla 2.3. trata de predecir variables en el instante B a partir de otras distintas en el instante A. En las tablas 2.5, 2.6., 2.7. y 2.8. se utilizan como variables los incrementos o cambios que los parámetros antropométricos, lipídicos y de presión arterial estudiados sufren a lo largo del tiempo. Podemos ver que las correlaciones entre estos parámetros son mayores cuando estudiamos su cambio a través del tiempo (especialmente tabla 2.7., en la que se observa la alta correlación entre el aumento de peso e IMC y el empeoramiento lipídico de la muestra).

Tabla 2.3.- Correlaciones entre parámetros antropométricos y hemodinámicos en Situación A (inicio del estudio) y parámetros lipídicos en Situación B (momento actual)

	Peso A		Talla A		IMC A		PAS A		PAD A	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
CT B	-0,013	NS	-0,026	NS	-0,003	NS	0,010	NS	0,073	NS
HDL B	0,073	NS	0,143	=0,021	-0,017	NS	0,085	NS	-0,017	NS
LDL B	-0,001	NS	-0,014	NS	0,010	NS	-0,022	NS	0,057	NS
TG B	-0,060	NS	-0,147	=0,018	0,035	NS	0,020	NS	0,183	=0,015
Apo B	-0,017	NS	-0,047	NS	0,017	NS	0,053	NS	0,066	NS
LDL/ApoB B	-0,030	NS	0,039	NS	-0,064	NS	-0,175	=0,022	-0,049	NS
Lpa B	-0,025	NS	0,034	NS	-0,059	NS	-0,077	NS	-0,117	NS

Abreviaturas:

Sig (p): probabilidad

IMC: índice de masa corporal ($Kg./m^2$)

PAS: tensión arterial sistólica ($mmHg$)

PAD: tensión arterial diastólica ($mmHg$)

CT: colesterol total (mg/dl)

HDL: colesterol HDL (mg/dl)

LDL: colesterol LDL (mg/dl)

TG: triglicéridos (mg/dl)

ApoB: apolipoproteína B (mg/dl)

LDL/ApoB: relación LDL/apoB

Lpa: lipoproteína A (mg/dl)

Tabla 2.4.- Correlaciones entre parámetros antropométricos y lipídicos en Situación B (momento actual)

	Peso B		Talla B		IMC B		Pci B		Pca B	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
CT B	0,048	NS	-0,048	NS	0,092	NS	0,069	NS	0,054	NS
HDL B	-0,083	NS	0,119	=0,036	-0,174	=0,002	-0,138	=0,015	-0,092	=0,107
LDL B	0,028	NS	-0,054	NS	0,070	NS	-0,042	NS	0,053	NS
TG B	0,096	NS	-0,095	NS	0,181	=0,01	0,142	=0,013	0,042	NS
ApoB B	0,120	=0,035	-0,023	NS	0,154	=0,007	0,126	=0,027	0,124	=0,029
LDL/ApoB B	-0,103	NS	-0,064	NS	-0,075	NS	-0,067	NS	-0,077	NS
Lpa B	0,038	NS	0,071	NS	-0,004	NS	-0,010	NS	-0,055	NS

Abreviaturas:

Sig (p): probabilidad

IMC: índice de masa corporal ($Kg./m^2$)

Pci: perímetro cintura (*cm*)

Pca: perímetro cadera (*cm*)

CT: colesterol total (*mg/dl*)

LDL: colesterol LDL (*mg/dl*)

HDL: colesterol HDL (*mg/dl*)

TG: triglicéridos (*mg/dl*)

ApoB: apolipoproteína B (*mg/dl*)

LDL/ApoB: relación LDL/apoB

Lpa: lipoproteína A (*mg/dl*)

Tabla 2.5.- Correlaciones entre el incremento absoluto y porcentual de los parámetros antropométricos durante los 15 años de seguimiento y los parámetros lipídicos en Situación B (momento actual)

	↗Peso		↗%Peso		↗IMC		↗%IMC	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CT B	0,116	NS	0,127	=0,041	0,103	NS	0,103	NS
HDL B	-0,171	=0,006	-0,192	=0,002	-0,188	=0,002	-0,188	=0,002
LDL B	0,100	NS	0,108	NS	0,097	NS	0,097	NS
TG B	0,177	=0,004	0,209	=0,001	0,168	=0,007	0,169	=0,006
ApoB B	0,208	=0,001	0,212	=0,001	0,173	=0,006	0,166	=0,008
LDL/ApoB B	-0,068	NS	-0,056	NS	-0,026	NS	-0,010	NS
Lpa B	0,072	NS	0,065	NS	0,050	NS	0,048	NS

Abreviaturas:

Sig (p): probabilidad

↗%: incrementos porcentuales

↗Peso: incremento de peso

↗IMC: incremento de índice de masa corporal ($Kg./m^2$)

CT: colesterol total (mg/dl)

HDL: colesterol HDL (mg/dl)

LDL: colesterol LDL (mg/dl)

TG: triglicéridos (mg/dl)

ApoB: apolipoproteína B (mg/dl)

LDL/ApoB: relación LDL/apoB

Lpa: lipoproteína A (mg/dl)

Tabla 2.6.- Correlaciones entre el incremento absoluto y porcentual de los parámetros lipídicos durante los 15 años de seguimiento y los parámetros antropométricos en Situación B (momento actual)

	Peso B		Talla B		IMC B		Pci B		Ci/ca B	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
κ CT	0,150	=0,016	-0,022	NS	0,191	=0,002	0,180	=0,004	0,145	=0,020
$\kappa\%$ CT	0,124	=0,048	-0,045	NS	0,173	=0,005	0,163	=0,009	0,161	=0,010
κ HDL	-0,110	NS	0,045	NS	-0,161	=0,010	-0,138	=0,027	-0,107	NS
$\kappa\%$ HDL	-0,082	NS	0,149	=0,017	-0,194	=0,002	-0,150	=0,016	-0,109	NS
κ LDL	0,156	=0,013	0,008	NS	0,177	=0,005	0,172	=0,006	0,127	=0,044
$\kappa\%$ LDL	0,075	NS	-0,056	NS	0,126	=0,045	0,083	NS	0,087	NS
κ ApoB	0,256	=0,003	0,058	NS	0,261	=0,002	0,217	=0,012	0,058	NS
$\kappa\%$ ApoB	0,012	NS	-0,066	NS	0,059	NS	0,005	NS	0,001	NS
κ LDL/ApoB	0,155	NS	0,095	NS	0,123	NS	0,140	NS	0,050	NS
$\kappa\%$ LDL/ApoB	0,028	NS	-0,055	NS	0,072	NS	0,016	NS	-0,021	NS
κ TG	0,108	NS	-0,084	NS	0,184	=0,003	0,131	=0,035	0,138	=0,026
$\kappa\%$ TG	0,106	NS	-0,068	NS	0,171	=0,006	0,117	NS	0,117	NS

Abreviaturas:

Sig (p): probabilidad

Pci: perímetro de cintura (cm)

Ci/ca: índice cintura/cadera

CT: colesterol total (mg/dl)

HDL: colesterol HDL (mg/dl)

LDL: colesterol LDL (mg/dl)

ApoB: apolipoproteína B (mg/dl)

LDL/APB: cociente LDL/APB

TG: triglicéridos (mg/dl)

$\kappa\%$: incrementos porcentuales

κ CT: incremento de CT (mg/dl)

κ HDL: incremento de HDL (mg/dl)

κ LDL: incremento de LDL (mg/dl)

κ ApoB: incremento de ApoB (mg/dl)

κ LDL/ApoB: incremento de LDL/apoB

κ TG: incremento de TG (mg/dl)

Tabla 2.7.- Correlación entre incremento de parámetros lipídicos e incremento de parámetros antropométricos durante los 15 años de seguimiento

	↖Peso		↖% Peso		↖IMC		↖% IMC	
	r	sig(p)	r	sig(p)	r	sig(p)	r	sig(p)
↖CT	0,241	<0,05	0,258	<0,05	0,239	<0,05	0,243	<0,05
↖% CT	0,225	<0,05	0,242	<0,05	0,230	<0,05	0,236	<0,05
↖HDL	-0,236	<0,05	-0,225	<0,05	-0,241	<0,05	-0,245	<0,05
↖%HDL	-0,180	=0,004	-0,201	=0,001	-0,199	=0,001	-0,198	=0,001
↖LDL	0,265	<0,05	0,279	<0,05	0,262	<0,05	0,271	<0,05
↖%LDL	0,169	=0,007	0,182	=0,004	0,176	=0,005	0,179	=0,005
↖TG	0,188	=0,003	0,219	<0,05	0,183	=0,003	0,185	=0,003
↖%TG	0,192	=0,002	0,222	<0,05	0,199	=0,001	0,203	=0,001
↖ApoB	0,260	=0,003	0,251	=0,004	0,237	=0,007	0,227	=0,001
↖%ApoB	0,046	NS	0,047	NS	0,041	NS	0,039	NS
↖LDL/ApoB	0,175	NS	0,172	NS	0,165	NS	0,159	NS
↖%LDL/ApoB	0,060	NS	0,064	NS	0,053	NS	0,046	NS

Abreviaturas:

Sig (p): probabilidad

↖%: incrementos porcentuales

↖Peso: incremento absoluto del peso (Kg)

IMC: índice de masa corporal (Kg./m²)

↖IMC: incremento absoluto de IMC(Kg./m²)

CT: colesterol total (mg/dl)

↖CT: incremento absoluto de CT (mg/dl)

HDL: colesterol HDL (mg/dl)

↖HDL: incremento absoluto de HDL (mg/dl)

LDL: colesterol LDL(mg/dl)

↖LDL: incremento absoluto de LDL (mg/dl)

TG: triglicéridos (mg/dl)

↖TG: incremento absoluto de TG (mg/dl)

ApoB: apolipoproteína B (mg/dl)

↖ApoB: incremento absoluto de ApoB (mg/dl)

LDL/ApoB: relación LDL/apoB

↖LDL/ApoB: incremento de LDL/apoB

Tabla 2.8.- Correlaciones entre incremento de parámetros antropométricos durante los 15 años de evolución y los parámetros hemodinámicos en Situación B (momento actual)

	↗Peso		↗% Peso		↗IMC		↗% IMC	
	r	sig(p)	r	sig(p)	r	sig(p)	r	sig(p)
PAS B	0,247	<0,05	0,225	=0,001	0,229	<0,05	0,215	=0,001
PAD B	0,335	<0,05	0,318	<0,05	0,327	<0,05	0,308	<0,05

Abreviaturas:

Sig (p): probabilidad

↗%: incrementos porcentuales

↗Peso: incremento de peso (Kg)

IMC: índice de masa corporal (Kg./m²)

↗IMC: incremento de IMC (Kg./m²)

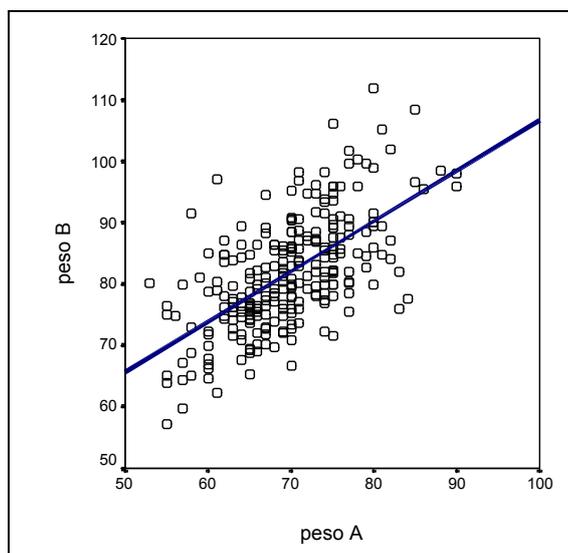
PAS: tensión arterial sistólica (mmHg)

PAD: tensión arterial diastólica (mmHg)

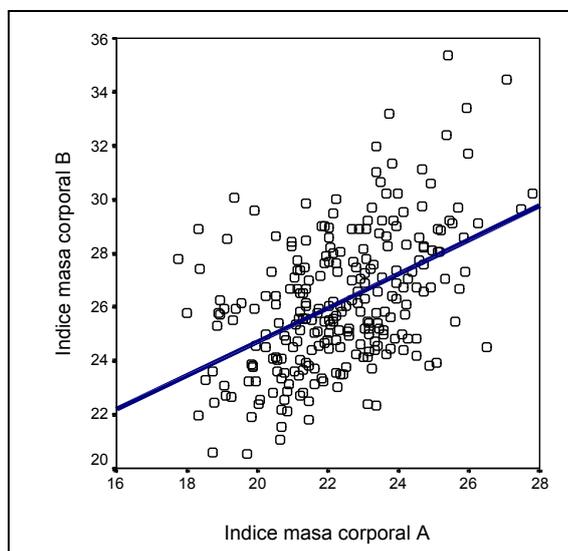
4. -Estudio bivalente II: Gráficos de curvas de regresión

A continuación se muestran las ecuaciones de regresión simple de 11 variables dependientes medidas en la Situación B, explicadas por esas mismas variables en la Situación A del seguimiento.

Gráfico 20.- PESO (Kg)

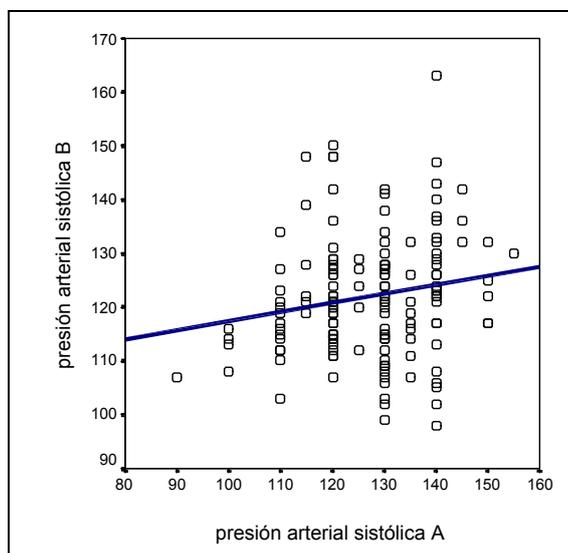


N	R²	Significación
259	0,391	0,000
Coefficiente		p-valor
Constante	24,591	0,000
Peso A	0,821	0,000

Gráfico 21.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL ($Kg./m^2$)

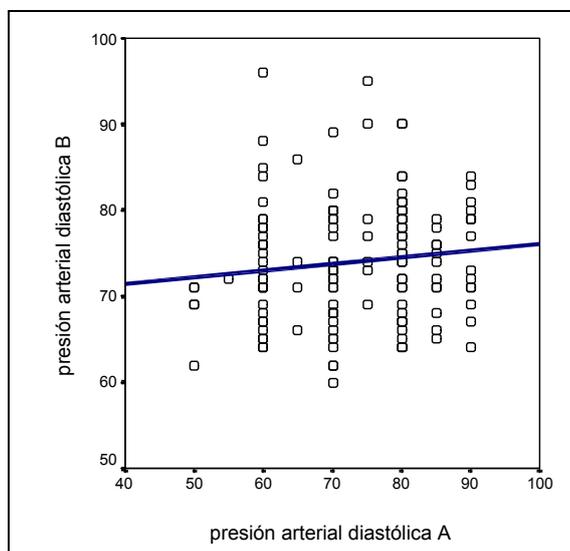
N	R²	Significación
259	0,231	0,000
Coefficiente		p-valor
Constante	12,079	0,000
IMC A	0,632	0,000

Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal

Gráfico 22.- PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)

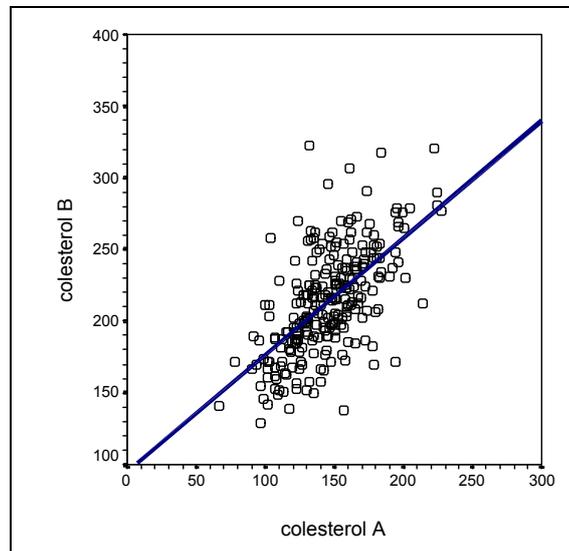
N	R²	Significación
150	0,031	0,030
Coefficiente		p-valor
Constante	100,705	0,000
PAS A	0,167	0,030

Abreviaturas: PAS: Presión arterial sistólica

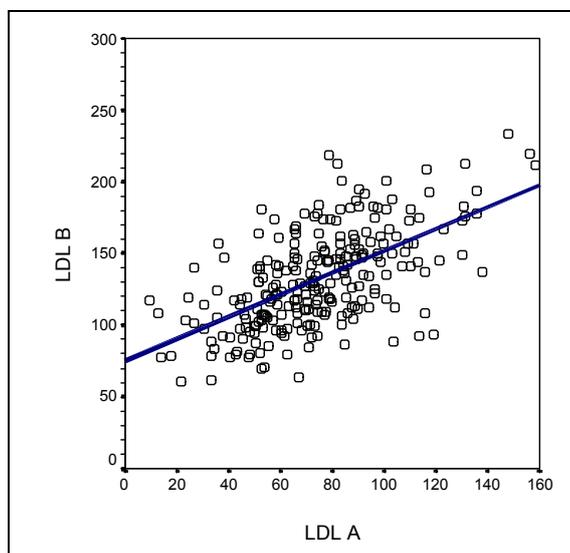
Gráfico 23.- PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)

N	R²	Significación
150	0,014	0,151
Coefficiente		p-valor
Constante	68,449	0,000
PAD A	0,076	0,151

Abreviaturas: PAD: Presión arterial diastólica

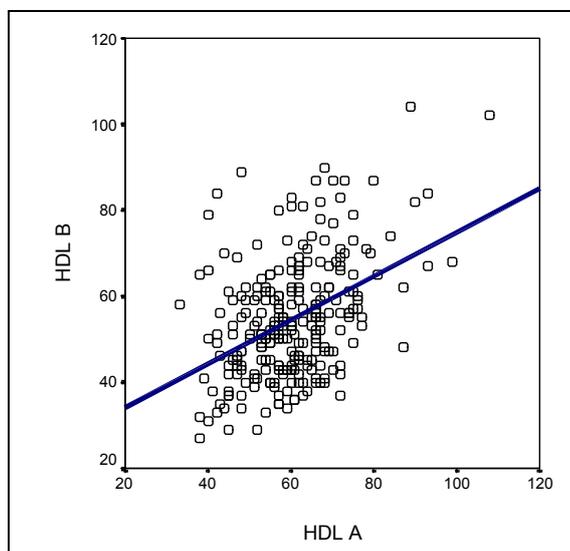
Gráfico 24.- COLESTEROL TOTAL (mg/dl)

N	R²	Significación
258	0,384	0,000
Coefficiente		p-valor
Constante	94,442	0,000
Colesterol A	0,818	0,000

Gráfico 25.- COLESTEROL- LDL (mg/dl)

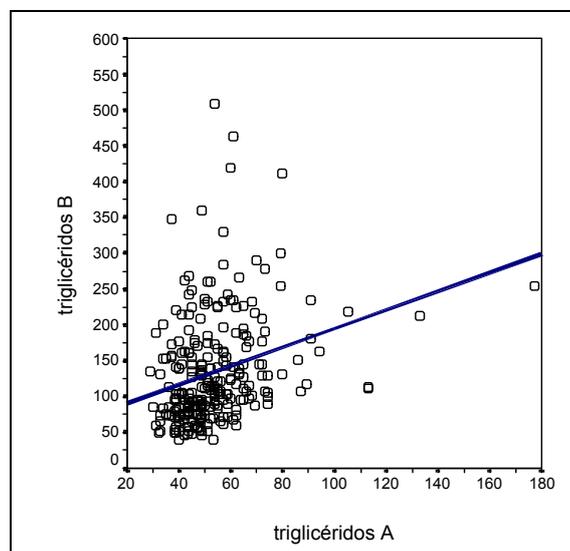
N	R²	Significación
253	0,361	0,000
Coefficiente		p-valor
Constante	74,953	0,000
LDL A	0,768	0,000

Abreviaturas: LDL: colesterol LDL

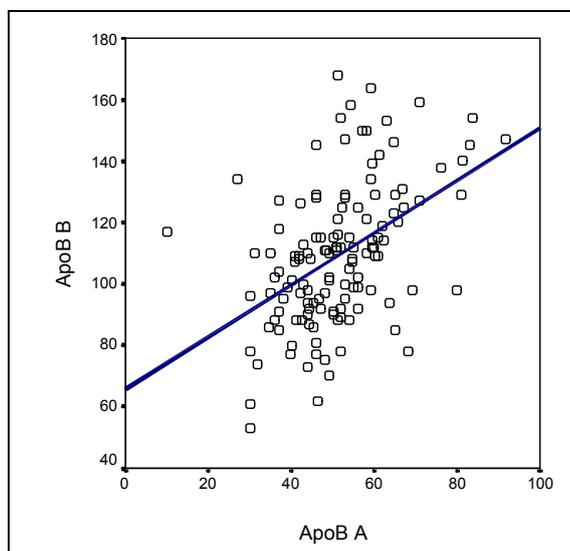
Gráfico 26.- COLESTEROL-HDL (mg/dl)

N	R²	Significación
258	0,183	0,000
Coefficiente		p-valor
Constante	23,870	0,000
HDL A	0,511	0,000

Abreviaturas: HDL: colesterol HDL

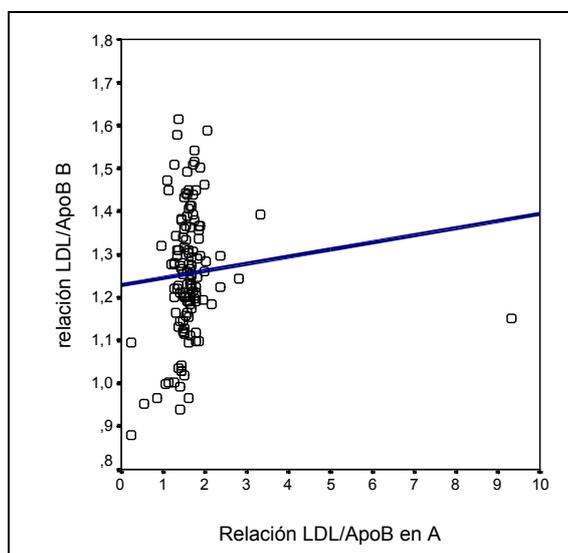
Gráfico 27.- TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)

N	R²	Significación
259	0,084	0,000
Coefficiente		p-valor
Constante	63,888	0,000
Triglicéridos A	1,308	0,000

Gráfico 28.- APOLIPOPROTEÍNA B (mg/dl)

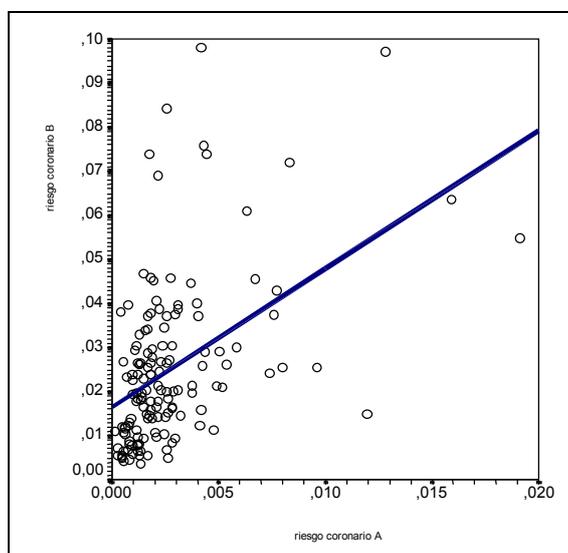
N	R²	Significación
132	0,221	0,000
Coefficiente		p-valor
Constante	65,687	0,000
ApoB A	0,851	0,000

Abreviaturas: ApoB: apolipoproteína B

Gráfico 29.- RELACIÓN COLESTEROL LDL/APOLIPOPROTEÍNA B

N	R²	Significación
127	0,007	0,336
Coefficiente		p-valor
Constante	1,228	0,000
LDL/ApoB	0,016	0,336

Abreviaturas: LDL/ApoB: relación LDL/ apoB

Gráfico 30.- RIESGO CORONARIO (%)

N	R²	Significación
146	0,221	0,000
Coefficiente		p-valor
Constante	0,016	0,000
Riesgo A	3,137	0,000

Abreviaturas:

-**Riesgo B:** Riesgo coronario en los próximos 10 años de los sujetos en Situación B

-**Riesgo A:** Riesgo coronario en los próximos 25 años de los sujetos en Situación A menos riesgo coronario a los 15 años de los sujetos en Situación A

✳ Cálculo de riesgo mediante ecuación de Riesgo de Framingham

5. -Estudio multivariante

A continuación se muestran las ecuaciones de regresión múltiple de 6 variables dependientes medidas en la Situación B explicadas por esa misma variable medida en la Situación A, así como otras variables medidas en el instante A y el cambio que el peso y el IMC han sufrido a lo largo de los 15 años de seguimiento.

Primeramente se muestran los coeficientes de correlación de Pearson bivariantes entre la variable dependiente y las independientes dos a dos, con los casos comunes a todas las variables. Posteriormente se presenta el resultado de la ecuación de regresión múltiple.

Tabla 3.1.- PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA EN SITUACIÓN B

COEFICIENTE CORRELACIÓN DE PEARSON CON LA VARIABLE PAS B								
	κ Peso (B-A)	κ IMC (B-A)	PAS A	PAD A	CT A	HDL A	LDL A	TG A
Coef. Corr	0,257	0,256	0,186	0,006	-0,188	-0,037	-0,191	0,133
p-valor	0,001	0,001	0,012	0,473	0,011	0,329	0,010	0,055
N	146	146	146	146	146	146	146	146

N	R ²	Significación
146	0,099	0,001
Coeficiente		p-valor
Constante	127,658	0,000
κ Peso (B-A)	0,415	0,002
Colesterol A	-0,073	0,024

$$PAS B = 127,658 + 0,415(\kappa\text{Peso}) - 0,073(CT A)$$

Tabla 3.2.- PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA EN SITUACIÓN B

COEFICIENTE CORRELACIÓN DE PEARSON CON LA VARIABLE PAD B								
	κ Peso (B-A)	κ IMC (B-A)	PAS A	PAD A	CT A	HDL A	LDL A	TG A
Coef. Corr	0,349	0,366	0,168	0,142	-0,053	-0,013	-0,060	0,148
p-valor	0,000	0,000	0,021	0,044	0,265	0,436	0,235	0,038
N	146	146	146	146	146	146	146	146

N	R ²	Significación
146	0,134	0,000
	Coeficiente	p-valor
Constante	69,615	0,000
κ IMC (B-A)	1,189	0,000

$$PAD B = 69,615 + 1,189(\kappa IMC)$$

Abreviaturas (tablas 3.1. y 3.2.):

PAS B: presión arterial sistólica en Situación B

PAD B: presión arterial diastólica en Situación B

κ Peso: cambio en el peso

κ IMC: cambio en IMC (Índice de masa corporal)

PAS A: presión arterial sistólica en Situación A

PAD A: presión arterial diastólica en Situación A

CT A: colesterol total en Situación A

HDL A: colesterol HDL en Situación A

LDL A: colesterol LDL en Situación A

TG A: triglicéridos en Situación A

Tabla 3.3.- COLESTEROL TOTAL EN SITUACIÓN B

COEFICIENTE CORRELACIÓN DE PEARSON CON LA VARIABLE COLESTEROL B								
	κ Peso (B-A)	κ IMC (B-A)	PAS A	PAD A	CT A	HDL A	LDL A	TG A
Coef. Corr	0,175	0,196	0,007	0,093	0,591	0,226	0,497	0,216
p-valor	0,011	0,005	0,462	0,113	0,000	0,001	0,000	0,002
N	172	172	172	172	172	172	172	172

N	R ²	Significación
172	0,430	0,000
Coeficiente		p-valor
Constante	52,706	0,001
Colesterol A	0,802	0,000
κ IMC (B-A)	3,578	0,000
Triglicéridos A	0,621	0,004

$$CT B = 52,706 + 0,802(CT A) + 3,578(\kappa IMC) + 0,621(TG A)$$

Abreviaturas:

CT B: colesterol total en Situación B

 κ Peso: cambio en el peso κ IMC: cambio en IMC (Índice de masa corporal)

PAS A: presión arterial sistólica en Situación A

PAD A: presión arterial diastólica en Situación A

CT A: colesterol total en Situación A

HDL A: colesterol HDL en Situación A

LDL A: colesterol LDL en Situación A

TG A: triglicéridos en Situación A

Tabla 3.4.- COLESTEROL LDL EN SITUACIÓN B

COEFICIENTE CORRELACIÓN DE PEARSON CON LA VARIABLE LDL B								
	κ Peso (B-A)	κ IMC (B-A)	PAS A	PAD A	CT A	HDL A	LDL A	TG A
Coef. Corr	0,144	0,168	-0,025	0,079	0,603	0,048	0,585	0,219
p-valor	0,031	0,015	0,375	0,154	0,000	0,270	0,000	0,002
N	168	168	168	168	168	168	168	168

N	R ²	Significación
168	0,439	0,000
Coeficiente		p-valor
Constante	-16,824	0,247
Colesterol A	0,747	0,000
Triglicéridos A	0,631	0,002
κ IMC (B-A)	2,909	0,003

$$LDL B = -16,824 + 0,747(CT A) + 0,631(TG A) + 2,909(\kappa IMC)$$

Abreviaturas:

LDL B: colesterol LDL en Situación B

 κ Peso: cambio en el peso κ IMC: cambio en IMC (Índice de masa corporal)

PAS A: presión arterial sistólica en Situación A

PAD A: presión arterial diastólica en Situación A

CT A: colesterol total en Situación A

HDL A: colesterol HDL en Situación A

LDL A: colesterol LDL en Situación A

TG A: triglicéridos en Situación A

Tabla 3.5.- COLESTEROL HDL EN SITUACIÓN B

COEFICIENTE CORRELACIÓN DE PEARSON CON LA VARIABLE HDL B								
	κ Peso (B-A)	κ IMC (B-A)	PAS A	PAD A	CT A	HDL A	LDL A	TG A
Coef. Corr	-0,192	-0,242	0,086	-0,126	-0,103	0,333	-0,226	-0,200
p-valor	0,006	0,001	0,130	0,050	0,088	0,000	0,001	0,004
N	172	172	172	172	172	172	172	172

N	R ²	Significación
172	0,247	0,000
Coeficiente		p-valor
Constante	45,050	0,000
HDL A	0,544	0,000
κ IMC (B-A)	-2,005	0,000
Colesterol A	-0,112	0,001

$$HDL B = 45,05 + 0,544(HDL A) - 2,005(\kappa IMC) - 0,112(CT A)$$

Abreviaturas:

HDL B: colesterol HDL en Situación B

 κ Peso: cambio en el peso κ IMC: cambio en IMC (Índice de masa corporal)

PAS A: presión arterial sistólica en Situación A

PAD A: presión arterial diastólica en Situación A

CT A: colesterol total en Situación A

HDL A: colesterol HDL en Situación A

LDL A: colesterol LDL en Situación A

TG A: triglicéridos en Situación A

Tabla 3.6.- TRIGLICÉRIDOS EN SITUACIÓN B

COEFICIENTE CORRELACIÓN DE PEARSON CON LA VARIABLE TRIGLICÉRIDOS B								
	κ Peso (B-A)	κ IMC (B-A)	PAS A	PAD A	CT A	HDL A	LDL A	TG A
Coef. Corr	0,213	0,251	0,019	0,191	0,244	0,131	0,174	0,301
p-valor	0,003	0,000	0,401	0,006	0,001	0,043	0,011	0,000
N	172	172	172	172	172	172	172	172

N	R ²	Significación
172	0,225	0,000
Coeficiente		p-valor
Constante	-189,265	0,000
Triglicéridos A	2,054	0,000
Colesterol A	0,684	0,001
κ IMC (B-A)	8,512	0,001
PAD A	1,209	0,020

$$TG B = -189,265 + 2,054(TG A) + 0,684(CT A) + 8,512(\kappa IMC) + 1,209(PAD A)$$

Abreviaturas:

TG B: triglicéridos en Situación B

 κ Peso: cambio en el peso κ IMC: cambio en IMC (Índice de masa corporal)

PAS A: presión arterial sistólica en Situación A

PAD A: presión arterial diastólica en Situación A

CT A: colesterol total en Situación A

HDL A: colesterol HDL en Situación A

LDL A: colesterol LDL en Situación A

TG A: triglicéridos en Situación A

Discusión

1. -Generalidades

El estudio “AGEMZA” (Academia General Militar de Zaragoza) es un seguimiento prospectivo que comenzamos a realizar en el año 1985, evaluando los factores de riesgo cardiovascular de jóvenes españoles. En este año empezamos a encuestar a los primeros jóvenes cadetes de tres promociones sucesivas correspondientes a los años 1985, 1986 y 1987, aprovechando sus condiciones de edad homogénea (de 17 a 23 años, con una edad media de 19,84 años) todos ellos varones y sometidos a un régimen cerrado de vida académica. Todo ello, unido a una disciplina militar, convertía a este grupo de cadetes en una cohorte de fácil acceso, de fácil encuesta y de fácil seguimiento en su evolución.

El estudio AGEMZA pronto aportó importantes resultados que nos ayudaron a conocer la situación de riesgo cardiovascular de los jóvenes encuestados, así como las relaciones de los distintos factores de riesgo entre sí. Sus resultados han sido objeto de varias Tesis Doctorales^{250, 251, 252}, comunicaciones científicas a congresos nacionales e internacionales y publicaciones en distintas revistas científicas de ámbito nacional^{253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263} e internacional^{264, 265, 266, 267, 268, 269, 270}.

Si bien el riesgo aterogénico de los cadetes resultó bajo, fundamentalmente por su joven edad, ya entonces (inicio del estudio: años 1985, 1986 y 1987) se planteó un seguimiento longitudinal con el objetivo de valorar la evolución de sus factores de riesgo cardiovascular. Por ello, en el año 2000 se plantea la puesta en contacto con estos militares de carrera (cuya edad media es actualmente de 35,48 años), aprovechando su regreso a la Academia General Militar de Zaragoza para la realización del “Curso de Ascenso a Oficial Superior”. Durante estos años han estado ejerciendo en diferentes lugares de toda la geografía española, en calidad de capitanes. En dependencia de la especialidad asignada durante su ejercicio como capitanes (Cuerpos de Infantería, Caballería, Artillería, Ingenieros y de la Guardia Civil), sus actividades laborales y físicas han sido muy variadas. La población ahora estudiada ya no cumple las mismas características que hace 15 años; la dispersión geográfica actual, con variabilidad en cuanto a estilos de vida, sin duda va a influir en el riesgo cardiovascular individual.

Gracias a este seguimiento podremos además conocer o al menos intuir, la influencia de la situación de riesgo de cada uno de los individuos sobre su morbi-mortalidad cardiovascular futura. Y de la misma manera que hemos llevado a cabo

esta observación longitudinal desde hace 15 años, creemos que puede continuarse hasta décadas posteriores, pudiendo entonces tener información de los eventos cardiovasculares a lo largo del seguimiento.

A la vista de los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, quiero hacer un análisis crítico y una serie de comentarios que creo importantes para entender correctamente este trabajo y elaborar de este modo las conclusiones.

Me parece oportuno realizar estos comentarios de una forma ordenada atendiendo a cada uno de los puntos fundamentales del trabajo que aquí presento:

2. -Discusión de los sujetos en estudio
3. -Discusión del método utilizado
4. -Discusión de los resultados
5. -Situación de riesgo cardiovascular inicial en nuestra cohorte, su evolución durante estos años y enseñanzas en prevención que se pueden obtener a partir de este seguimiento (Framingham).

2. -Discusión de los sujetos en estudio

Los sujetos objeto de estudio en esta memoria forman parte de un amplio estudio observacional conocido como estudio "AGEMZA" (Academia General Militar de Zaragoza). Uno de los principales objetivos del mismo es conocer la evolución de los distintos factores de riesgo cardiovascular, entre los que destacamos perfil lipídico, de una amplia y homogénea cohorte de varones, accesible ahora, 15 años después del comienzo del seguimiento.

Quiero destacar las principales características que nos llevaron a elegir a este grupo de jóvenes para nuestra prospección: homogeneidad en cuanto a edad, género, actividad física, dieta y accesibilidad, principalmente.

-2.1. -Homogeneidad en edad. Nuestro grupo estudiado tiene ahora una edad comprendida entre los 33 y 38 años, con una media de 35,48 años, siendo de 19,84 años al inicio del estudio AGEMZA (años 1985 a 1987). El rango en ambas situaciones es muy estrecho, por lo que la observación de cualquier fenómeno biológico en un grupo de edades tan similares, confiere siempre una mayor validez a los hallazgos al minimizar el posible sesgo que pudiera derivarse de una significativa diferencia de edades. Además, esta homogeneidad etaria también proporciona una mayor seguridad en todos los cambios que hemos observado en la comparación de las dos situaciones, inicial y 15 años después. La evolución de los marcadores de riesgo, incluso de los factores etiopatogénicos de la arteriosclerosis, como el colesterol y la tensión arterial entre otros, no sería la misma si la observación con esos 15 años de diferencia se hiciera en una muestra con edades heterogéneas, en cuyo caso habría que recurrir a una estratificación por grupos de edad. La homogeneidad de la edad de nuestro grupo nos facilita esa tarea haciéndola innecesaria y de este modo, en nuestros resultados podemos ver la evolución natural y paralela de todas las variables encuestadas en cada uno de los individuos.

Además, esta facilidad metodológica ha permitido que no fuera necesario ampliar el número de sujetos en seguimiento, siendo el mismo suficiente para realizar el estudio estadístico, ya que si no hubieran tenido esa edad tan similar nos hubiéramos visto obligados a utilizar un número muy superior de individuos para conseguir sin embargo los mismos resultados.

Dentro de este comentario sobre la edad del grupo elegido, quiero señalar que el periodo que abarca desde los 20 años 35 años de edad es precisamente la principal fase en el desarrollo y crecimiento humanos, decisiva porque en ella se van a consolidar diversos hábitos y actitudes. Además en ella se van a expresar los distintos fenotipos que hoy sabemos que representan riesgo cardiovascular, e incluso se empezarán a manifestar, en ciertos casos, algunas patologías como la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial o las dislipemias, que tan pronto podrán menoscabar la salud cardiovascular del individuo.

El conocimiento de los datos antropométricos, analíticos y de cuantas variables hemos analizado en AGEMZA durante esta etapa de la vida, nos ayudará a determinar los condicionantes juveniles de diferentes alteraciones y patologías en el futuro próximo del adulto joven.

Por último, debemos señalar otra circunstancia de la población en este rango de edad: el desconocimiento si no total, sí bastante importante, de su situación real de riesgo cardiovascular. Y esto parece ser así porque es difícil que un joven a los 19 años, tenga entre sus preocupaciones la de conocer su tensión arterial, sus niveles de colesterol y en definitiva su riesgo cardiovascular futuro. Además esta parte de la población utiliza con muy poca frecuencia los recursos sanitarios, por lo que quedan fuera del alcance de cualquier inquietud preventiva de su médico correspondiente. Estos mismos argumentos también son utilizables para el periodo de tiempo que abarca nuestro estudio y por ello, la edad de la cohorte de AGEMZA y su seguimiento nos han atraído desde que empezamos a diseñar este trabajo.

-2.2. -Género: Una de las limitaciones en el estudio evolutivo de la población de AGEMZA es, sin duda, que se haya llevado a cabo únicamente en varones. Bien es cierto que la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo no han sido suficientemente estudiados en la mujer y que hasta hace pocos años las mujeres quedaban excluidas de la mayor parte de ensayos de prevención cardiovascular, bajo el argumento de su menor riesgo relativo de padecer la enfermedad durante los años de estudio y seguimiento en comparación con los varones "incluibles". Hasta finales de los años 80 no se ha comenzado a profundizar en las características específicas de la enfermedad coronaria en la mujer²⁷¹. En el estudio AGEMZA no hemos querido cometer el mismo error, pero las dos primeras promociones incluidas (años 1985 y 1986) estaban constituidas sólo por varones y en la tercera y última promoción (año 1987) tan sólo había 7 mujeres. Un número tan reducido hacía inviable cualquier análisis posterior. Las previsiones militares

para los años posteriores en cuanto a la proporción de estudiantes femeninas eran similares y por ello decidimos no ampliar la inclusión de promociones en el estudio AGEMZA y desechar a las cadetes femeninas (n=7) del seguimiento y estudio estadístico correspondiente. No obstante, todas ellas recibieron información sobre los resultados y valoraciones obtenidos en esa etapa, con los consejos de salud pertinentes.

-2.3. -Actividad física. Otra de las características que confirman la homogeneidad de nuestra cohorte al inicio del estudio (años 1985, 1986 y 1987) es la de su actividad física programada y tabulada. Durante esos años de estancia en la Academia General Militar de Zaragoza, los cadetes realizaban ejercicio aeróbico durante 50 minutos y deportes colectivos diariamente, así como una marcha campo a través de forma mensual. En su situación actual sin embargo, la actividad física ya no es tan importante y mantenida, sino escasa, no tabulada y esporádica por lo general. Este fenómeno no difiere mucho de lo observado en la población general española de estas edades, con mayor tendencia al sedentarismo con el paso de los años. La intensa y reglada actividad física que los cadetes de AGEMZA llevaban a cabo al inicio del estudio (años 1985, 1986 y 1987) explicaría buena parte de la situación favorable de riesgo que tenían entonces y que además pronto encontramos que era diferente de similares variables estudiadas en jóvenes de parecida edad pero menor hábito de ejercicio físico²⁷².

El estudio pormenorizado de la actividad física que realizan los sujetos de AGEMZA en la actualidad, es una difícil, costosa y meticulosa tarea que se está realizando en la actualidad por miembros de nuestro grupo y será objeto en su día de otra memoria de Tesis Doctoral.

-2.4. -Dieta. Uno de los datos que más ha cambiado en el estudio y abordaje dentro de la metodología de AGEMZA ha sido el del análisis cualitativo y cuantitativo de la ingesta de los sujetos de AGEMZA. En la etapa inicial del estudio (años 1985, 1986 y 1987) conseguimos un buen conocimiento de la composición de la dieta ingerida por los cadetes²⁵⁰. Pudimos incluso hacer un cambio en la composición de esa dieta y observar los beneficios que el aceite de oliva conseguiría²⁷³. Desgraciadamente la accesibilidad al análisis dietético de la ingesta es prácticamente imposible durante los años de seguimiento al igual que en la actualidad. Sin embargo y dada la importancia de disponer aunque sea tan sólo de una aproximación a los valores nutricionales que tienen nuestros sujetos estudiados

en la actualidad, se ha realizado y se están procesando datos de encuesta dietética que son objeto de una memoria de Tesis Doctoral.

Hubiera sido ideal repetir la misma calidad de análisis dietético ahora y compararlo con el inicial disponible, pero a nadie se le oculta la total imposibilidad de esa metodología en una cohorte de más de 400 individuos distribuida además, como ya hemos dicho, por toda la geografía nacional.

-2.5. -Accesibilidad. Se eligió la cohorte AGEMZA por todo lo dicho hasta ahora y por ser sujetos fácilmente accesibles a encuestas, exploraciones, consultas, análisis o cualquier tipo de incidencia que surgiese durante el seguimiento longitudinal. Además, ya entonces se sabía que la gran mayoría de ellos iba a continuar su carrera militar y que a partir del año 2000, que tan lejano parecía entonces, volverían en su mayoría a Zaragoza para permanecer durante un periodo de dos a tres meses realizando el Curso de Ascenso a Oficial Superior, lo que ha sido y es fundamental para el desarrollo de este estudio al ser una cohorte controlable y accesible.

Durante los meses de realización del Curso de Ascenso también han demostrado ser accesibles y colaboradores para el estudio trasversal realizado. En la actualidad sabemos además que su accesibilidad no termina aquí; siguen estando disponibles para cualquier encuesta que queramos remitirles, teniendo la posibilidad de que nos comuniquen sus incidencias de salud. Y todo ello, gracias a su colaboración y al desarrollo de modernas tecnologías; todos los sujetos participantes disponen de un teléfono móvil de contacto con el grupo investigador de AGEMZA así como de una dirección de correo electrónico. Confiamos que en las próximas décadas haya investigadores con ilusión en distintos ámbitos que pueden continuar la observación y el análisis de los resultados que esta cohorte, accesible, sigue ofreciendo.

3. -Discusión del método utilizado

Estaba previsto que durante los cursos 2000-2001, 2001-2002 y 2002-2003, la totalidad de la cohorte realizase el Curso de Ascenso a Oficial Superior en la Academia General Militar de Zaragoza. Cada una de las promociones se dividió en dos grupos, de modo que acudirían a la “Escuela Interarmas” de Zaragoza de forma semestral, en número aproximado de 85 por grupo. El Curso tiene una duración aproximada de tres meses, desarrollándose en los periodos Enero - Abril y Septiembre - Diciembre.

De los seis grupos que han realizado el Curso, sólo cinco han sido estudiados. El sexto (promoción correspondiente a Enero - Abril de 2003) no pudo realizar las pruebas por problemas logísticos irresolubles.

Tras contactar con la Academia General Militar, se realizó la selección de los capitanes partiendo de la Escalilla del Ministerio de Defensa correspondiente a las promociones estudiadas (años 1985, 1986 y 1987), excluyendo a los fallecidos. De este modo, gracias a la colaboración de la “Escuela Interarmas”, se confeccionó un listado de todos los capitanes activos en la actualidad pertenecientes a estas tres promociones.

A través de la Academia General Militar y el correo interno militar (“Estafeta”), se localizaron las direcciones de las Unidades (Cuarteles) de cada uno de los capitanes, remitiéndoles a todos ellos una carta para un contacto inicial, pudiendo realizar de este modo un cálculo aproximado de la población a estudio. En esta carta se les recordó los resultados y beneficios obtenidos del seguimiento que comenzó a realizarse en 1985, así como la importancia de una nueva encuesta transversal para valorar su situación de riesgo cardiovascular actual.

Posteriormente se elaboró un listado que contenía la forma de contacto (bien correo electrónico, bien dirección oficial o privada según preferencia de cada capitán) con cada uno de los militares que respondieron a esta carta inicial (Anexo I). Como era de esperar, por el gran interés y colaboración que estos militares habían mostrado previamente, el índice de respuesta por su parte fue muy elevado. Tanto el envío de las cartas como el posterior contacto con los capitanes se realizó desde la Secretaría Técnica de la Sociedad Aragonesa de Cardiología.

Conocidas estas direcciones, les enviamos una encuesta sobre datos generales y hábitos, de la que se ha hecho referencia en el apartado “Población y Métodos” (Anexo II). En algunos casos esta encuesta no se recibió, bien por

extravío bien por otras causas desconocidas, por lo que fue entregada al inicio del Curso de Ascenso en la “Escuela Interarmas”.

Una vez iniciado el curso, se planteó en cada una de las promociones la realización de una charla informativa inicial, en la que se explicó a los capitanes los objetivos de la encuesta actual dentro del estudio longitudinal, haciendo hincapié en la importancia de conocer su situación actual de salud cardiovascular. Les indicamos así mismo, cuál era el programa planteado para la realización de las distintas exploraciones que se iban a llevar a cabo durante los dos - tres meses de estancia en Zaragoza y por supuesto nuestro compromiso de confidencialidad sobre todos los datos y resultados que íbamos a obtener derivados de las mismas. Su aceptación fue inestimable, teniendo en cuenta que se encontraban en un régimen de semi-internado, con un programa académico muy apretado, teniendo que incluir la realización de actividades derivadas de la encuesta durante los meses de periodo lectivo.

El programa de actividades de la encuesta transversal realizada durante el periodo actual (2000-2001-2002) se explica en el apartado “Población y Métodos” de esta Tesis Doctoral.

3.1. -Discusión sobre la analítica sanguínea: Para la realización de las extracciones sanguíneas, un equipo de personal sanitario cualificado (Anexo III) se desplazó a la “Escuela Interarmas” de Zaragoza.

El protocolo de extracción sanguínea se realizó por personal entrenado previamente, constituyendo cinco equipos. Cada equipo constaba de dos personas; una de ellas realizaba la extracción y la otra llevaba a cabo inmediatamente la recogida de muestras para su posterior procesamiento. Este hecho determinó que las extracciones se realizasen en tiempo breve y consecuentemente que todos los sujetos se encontrasen en las mismas condiciones cronológicas y ambientales.

Las condiciones previas a la toma de muestras, ya comentadas en el apartado “Población y Métodos” de esta Tesis Doctoral - ayuno de 12 horas, cena frugal, reposo en cama durante las 8 horas anteriores y abstención de alcohol y tabaco-, se cumplieron correctamente gracias a la colaboración de los capitanes. Estas condiciones habían sido explicadas de forma muy concreta durante la reunión informativa inicial para su adecuado cumplimiento, dada la importancia de las mismas para la correcta valoración de parámetros analíticos con posterioridad.

El traslado de muestras y posterior tratamiento de las mismas fue llevado a cabo por personal especializado y cumpliendo de forma rigurosa las condiciones indicadas previamente en esta Tesis Doctoral (apartado de “Población y Métodos”).

Todas estas consideraciones son extensivas a las determinaciones de las tres promociones estudiadas.

Los laboratorios donde han sido procesadas las muestras están sometidos a dos tipos de controles de calidad:

-Control Interno. Se lleva a cabo diariamente y es indispensable para la puesta en marcha de la determinación de los parámetros bioquímicos.

-Control Externo. Es realizado de forma mensual por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica. En el Anexo IV se especifican los controles de calidad externos correspondientes a los meses en los que se realizaron las extracciones sanguíneas (Septiembre de 2000, Febrero de 2001, Septiembre de 2001, Abril de 2002 y Octubre de 2002).

3.2. -Discusión sobre la encuesta de salud: Como se ha comentado previamente, se les entregó, bien en la primera puesta de contacto, bien al finalizar la charla informativa inicial o incluso durante la extracción sanguínea en los casos necesarios, un formulario para rellenar con cuestiones acerca de su situación de salud (Anexo II). Tras completar esta encuesta de forma individual, la entregaron al grupo de trabajo encargado de realizar el resto de pruebas complementarias en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Somos conscientes del valor relativo de las respuestas a dicha encuesta, al tratarse de una exploración subjetiva y no tan concreta como los resultados obtenidos del estudio analítico o antropométrico, pero realmente resulta imposible cuantificar esos datos mediante otra técnica.

3.3. -Discusión sobre las pruebas complementarias: Se realizaron en grupos de 5 a 10 capitanes, organizados gracias a la colaboración del delegado y representante oficial del grupo de alumnos. Para ello, organizamos un programa de actividades en dependencia de la disponibilidad de los capitanes y de nuestros grupos de trabajo (Anexo III), de modo que les citamos en horario vespertino, de 16 a 21 horas de la tarde, llevándose a cabo todas las exploraciones de forma consecutiva en el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Se les facilitó un plano en soporte papel para un fácil acceso al lugar de realización de las pruebas complementarias, situado en la "Unidad de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza". A su llegada les explicamos el plan de trabajo, que incluía la realización consecutiva de un estudio antropométrico, incluyendo toma de presión arterial, un electrocardiograma, un ecocardiograma, una ergometría y un estudio de función endotelial. Todas y cada una de las exploraciones se han llevado a cabo siguiendo una serie de protocolos y habiéndose fijado previamente el procedimiento a seguir,

existiendo un grupo de personal experto y entrenado para cada una de ellas (Anexo III). De este modo hemos tratado de minimizar los sesgos inter e intraobservador propios de su realización.

Actualmente ya se están obteniendo resultados importantes en cuanto a la evolución de la cohorte estudiada y el desarrollo de estas exploraciones, aunque algunas no son objeto de análisis en esta Tesis Doctoral, por lo que no nos referiremos a ellas en este momento.

En primer lugar, un grupo de colaboradores del estudio previamente adiestrado al efecto (Anexo III), llevó a cabo el estudio antropométrico de los individuos a estudio, habiéndose fijado previamente el procedimiento a seguir. Utilizaron básculas electrónicas dotadas de impedanciometría bipedestal, así como tallímetros homologados. La medida de pliegues (tricipital y costado) no se ha considerado, por la gran variabilidad e incluso discordancia de los datos entre los distintos observadores. No obstante, parece que en la actualidad hay otros parámetros antropométricos de mayor importancia, como son el perímetro de cintura o el índice de masa corporal (IMC), datos que aquí sí hemos tomado en consideración.

La toma de tensión arterial se realizó en el brazo, en posición de sedestación y siempre tras 10 minutos de reposo para minimizar fenómenos tales como la “hipertensión de la bata blanca”. Se midió mediante equipos electrónicos homologados “OMRON”, única marca homologada por la OMS y otras sociedades científicas para la toma de presión arterial. El uso de aparatos electrónicos reduce en gran parte los sesgos intra e interobservador derivados de la medida.

Posteriormente se les realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones, un ecocardiograma trastorácico con ecografía 2D y modo M y estudio doppler, un estudio de función endotelial mediante técnica de vasodilatación mediada por flujo, y por último finalizamos la sesión vespertina con la realización de una ergometría. Los hallazgos obtenidos en estas últimas exploraciones, de gran trascendencia para la valoración del riesgo de los individuos de la cohorte e incluso de la repercusión de algunos factores de riesgo cardiovascular sobre su salud u órganos diana, no entran dentro de los objetivos de esta memoria, por lo que no me referiré a ellos, aunque sí están siendo analizados y serán objeto de otras Tesis Doctorales que están en preparación.

4. -Discusión de los resultados

A la vista de los resultados obtenidos en la muestra estudiada, con una edad media de 35,488 (DE 1,024), creo oportuno hacer algunas consideraciones que serán expuestas en los siguientes apartados:

4.1. -Discusión de algunos datos de la encuesta: hábito tabáquico y antecedentes familiares

4.2. -Discusión de los resultados de la exploración

4.3. -Discusión de los resultados del estudio hematológico

4.4. -Discusión de los resultados procedentes del análisis de parámetros lipídicos

4.5 -Discusión de los resultados obtenidos del estudio de otros parámetros bioquímicos

4.6. -Discusión sobre el análisis bivariante

4.7. -Discusión sobre el análisis multivariante

4.1 -Discusión de algunos datos de la encuesta: hábito tabáquico y antecedentes familiares

La encuesta de salud llevada a cabo en la Situación B del estudio (actualidad) aporta una serie de datos subjetivos tal y como se expresa en el Anexo II de esta memoria. Únicamente voy a referirme a dos apartados muy concretos por no ser objetivo de este trabajo el análisis del resto de datos obtenidos:

-Hábito tabáquico. La primera observación al comparar los datos con respecto a la encuesta realizada hace 15 años y teniendo en cuenta que disponemos de datos pareados de 248 sujetos, es que el hábito tabáquico permanece en similares proporciones, habiendo disminuido muy ligeramente con el paso de los años a pesar de las recomendaciones que pudieron hacerse en su día en relación al perjuicio derivado de su consumo. Mientras que en la situación inicial fumaba hasta un 27,4% de la muestra, en la actualidad lo hace un 25%, considerando fumador tanto al sujeto que consume en el momento de la encuesta como al exfumador que haya abandonado el hábito en los 12 meses previos a la misma. Evidentemente el hábito ha variado en algunos casos, aunque el 85,5% de los no fumadores en la actualidad tampoco lo eran hace 15 años. Sin embargo, casi el 35% de los fumadores en la actualidad son fumadores “de novo”, es decir han

adquirido el hábito durante los 15 años de seguimiento, lo que es preocupante tanto por la persistencia del hábito como por la posible aparición en un futuro de más “nuevos fumadores”. La distribución del hábito en las dos situaciones de estudio queda expresada en las tablas 1.1. y 1.2.

La cantidad de cigarrillos fumados diariamente en la situación actual (B) es muy variable, desde un cigarrillo hasta 40, aunque encontramos hasta un 46% de sujetos fumadores de 20 o más cigarrillos al día, lo que sin duda va a conllevar un mayor riesgo cardiovascular, teniendo además en cuenta que hace 15 años este porcentaje no llegaba al 20%. La diferencia en la distribución de la cantidad de cigarrillos diarios consumidos en ambos momentos del seguimiento, se expresa en el gráfico 1., donde se refleja que la mayor parte de los sujetos a los 19 años (Situación A) fumaba menos de 15 cigarrillos al día, mientras que en la actualidad existe una clara tendencia al incremento cuantitativo del hábito. Estas diferencias podían deberse a la variabilidad en el consumo propia de la etapa adolescente o inmediatamente posterior, cuando los hábitos todavía no están arraigados y el consumo tabáquico va unido a actitudes de grupo o de conveniencia en función de las situaciones vividas. Sin embargo, cuando el consumo se hace hábito, los fumadores pueden adquirir en él una mayor regularidad y por ello ser menores las proporciones de consumo bajo. Podemos decir pues que si bien el hábito tabáquico no ha aumentado a lo largo del periodo de seguimiento en frecuencia, sí lo ha hecho en intensidad en este grupo de jóvenes militares.

En estas consideraciones y como he comentado previamente, hemos de tener en cuenta que estamos analizando datos pareados (N=248), pero disponemos de datos de 294 sujetos en Situación B (de los cuales 71 son fumadores-24,1%- y 223-75,9%- no fumadores) y de 262 sujetos en Situación A (con 68 fumadores -26%- y 194 -74%- no fumadores), por lo que podría haber variaciones en la comparación de los datos en caso de disponer de ellos en el total de los sujetos estudiados (N=313). No obstante y observando estas proporciones de fumadores-no fumadores vemos que son similares a las halladas en el estudio pareado.

Para estudiar la posible influencia del hábito tabáquico sobre algunos parámetros estudiados, hemos realizado una comparación de medias dividiendo a la muestra en la Situación B en los grupos: fumadores y no fumadores, sin encontrar diferencias significativas entre ellos para las variables frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica, peso e IMC (tabla 1.3.). Sí hemos encontrado diferencias en el caso del conteo de leucocitos, siendo superior en el grupo de fumadores (tabla 1.4.), dato sobre el que hablaré en el apartado de Hematología. La comparación de medias de parámetros lipídicos en función de

hábito pone de manifiesto valores más elevados de colesterol total y colesterol LDL y menores de colesterol HDL en el grupo de fumadores (tabla 1.5.), lo que quizás se deba a una asociación entre el tabaquismo y una vida más sedentaria. Si bien algunos estudios han demostrado una clara asociación entre tabaquismo y niveles más bajos de c-HDL²⁷⁴, en otros casos, como es el del estudio transversal observacional publicado por Souza y cols sobre una muestra de la población de Río de Janeiro, no se ha encontrado ninguna asociación estadística entre el hábito y los niveles de c-HDL, c-LDL o TG²⁷⁵.

Al obtener estas diferencias y para analizarlas en función de la cuantía del hábito, hemos querido estratificarlo en las categorías: no fumador - fumador de menos de 10 cigarrillos al día - fumador de 10 o más cigarrillos diarios, encontrando que a mayor número de cigarrillos los niveles de c-HDL son menores y el conteo de leucocitos mayor (tabla 1.6.). En el resto de variables, tal y como se expresa en la tabla 1.6. no se han evidenciado diferencias significativas.

-Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y de factores de riesgo cardiovascular. En la tabla 1.7. se describe la frecuencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (sí/no), englobando ángor, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita, considerando como "familiares" a los paternos y hermanos. En nuestra muestra encontramos un mayor número de sujetos que carecen de dichos antecedentes. La presencia de antecedentes familiares de factores de riesgo cardiovascular, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia también quedan reflejados en esta tabla.

El antecedente paterno de enfermedad coronaria ha sido definido un como un marcador de riesgo independiente de enfermedad coronaria en un modelo de regresión lineal llevado a cabo en 5209 sujetos procedentes de la cohorte Framingham, de modo que los sujetos con historia familiar positiva mostraban un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria del 29%²⁷⁶. Con el objeto de estudiar la posible influencia del riesgo familiar sobre el de nuestros militares en situación actual, principalmente secundario a una cierta carga genética, aunque también a determinados estilos de vida y alimentación, hemos analizado la probable relación entre los antecedentes familiares de hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia, así como la enfermedad cardiovascular familiar con el perfil lipídico y la tensión arterial de la muestra (tablas 1.8., 1.9., 1.10., y 1.11.). Tanto los niveles de colesterol total como los de colesterol-LDL resultan superiores en caso de tener antecedentes familiares de

hipercolesterolemia (con una diferencia de medias de 13,5 mg/dl y 12,12 mg/dl respectivamente). El nivel medio de colesterol LDL también es superior (140,58±33,72 mg/dl) en el caso de enfermedad cardiovascular familiar en cualquiera de sus modalidades (ángor, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte súbita), con una media de 128,36±35,14 mg/dl en el grupo de militares cuyos familiares (padres o hermanos) no han padecido este tipo de enfermedad. En el resto de variables estudiadas no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

La asociación entre antecedentes familiares de dislipemia y alteraciones en el perfil lipídico ha sido estudiada y descrita previamente por algunos autores; en una encuesta llevada a cabo en Suecia sobre varones de 44 a 56 años y disponiendo de datos sobre el perfil lipídico de sus padres a la edad de 50 años, se encontró una correlación significativa entre el colesterol total paterno y el de los sujetos ($r=0,25$, $p<0,0001$). No se halló sin embargo relación alguna en la concentración de triglicéridos entre padres e hijos²⁷⁷.

No hemos encontrado diferencias en la presión arterial de nuestros sujetos en función del antecedente familiar de HTA. Sin embargo la influencia de una historia familiar de HTA sobre las cifras de presión arterial sí ha sido descrita en la literatura; en una muestra de jóvenes varones de 18 a 30 años, se observaron cifras más elevadas tanto de presión sistólica como de diastólica en el caso de contar con dicho antecedente familiar²⁷⁸. En otras muestras, como es el caso de jóvenes adolescentes de Argentina, la historia familiar de HTA no sólo se correlacionó con cifras de presión más elevadas, sino también con IMC más altos²⁷⁹.

4.2 -Discusión de los resultados de la exploración:

- La primera variable que creo importante comentar dentro de la exploración física y estudio antropométrico es el **peso**. Observamos un incremento medio del peso de 12,106 Kg durante los años transcurridos desde la primera observación hasta la actualidad (tabla 1.14.), que puede incluso considerarse superior al incremento normal, dada la evolución del tipo de vida y condicionantes psicosociales y laborales de estos sujetos. Parece normal un incremento de 5 a 10 Kg de peso desde los 20 a los 39 años de edad, en dependencia de la talla, según los datos de referencia españoles tomados de A. Alastrué y cols²⁸⁰. Este aumento se debe fundamentalmente al propio desarrollo del individuo y a una vida más sedentaria por lo general, lo que asociado a la persistencia de hábitos alimenticios de importante aporte calórico aun cuando las necesidades energéticas pueden ser inferiores, conlleva con gran frecuencia a un aumento en el peso. El metabolismo

basal disminuye su tasa en aproximadamente un 7,5% por cada década a partir de los 25-30 años de edad, por lo que si persiste un hábito alimenticio con el mismo ingreso calórico a lo largo de ese tiempo es lógico que se produzca un incremento en el peso del individuo.

En referencia a los hábitos y régimen de vida anteriormente citados, es evidente que la actividad física ha cambiado claramente, si consideramos el régimen de vida a que estaban sometidos durante su preparación en la Academia General Militar hace 15 años y el que particularmente puede permitirse cada uno de los sujetos en el momento actual. Dicha actividad física está en dependencia del tipo de trabajo, del tiempo libre y sobre todo de las tendencias personales hacia determinados comportamientos de vida activa deportiva o actividad habitual más sedentaria. No debe olvidarse que entre los mecanismos generadores de obesidad e hipertensión, el sedentarismo tiene, junto a los factores genéticos y a la dieta, una gran importancia. Por el contrario, el ejercicio físico reglado y continuado genera una disminución de la resistencia a la insulina y de las resistencias periféricas²⁸¹, al tiempo que induce a la normalización de las cifras de tensión arterial.

Con respecto a la dieta y su repercusión sobre el peso de los sujetos encuestados, es difícil poder establecer comparaciones: si bien es cierto que esta dieta fue perfectamente catalogada durante la primera fase de la observación (años 1985 a 1987), en el momento actual se ha individualizado de tal manera que no pueden establecerse comparaciones. En todo caso y teniendo en cuenta los datos obtenidos de estudios poblacionales, se admite que en nuestro medio, en la actualidad, los hábitos de comida varían en general en relación con las posibilidades económicas, con el tiempo libre y con las preferencias personales. Todo ello, sobre el sustrato hereditario de cada sujeto. De todos modos, si recordamos la dieta de los sujetos estudiados cuando tenían 20 años, el número de calorías diarias excedía con mucho al normal para una población no sometida a entrenamiento intensivo. De ello se deduce que si se han mantenido dichos hábitos o similares, la parte de población que lo haya hecho, probablemente detenta sobrepeso, si a su vez no ha seguido manteniendo un entrenamiento intensivo.

Como puede observarse en las tablas 1.12., 1.13., y 1.14., la media del peso en nuestra muestra en la situación actual es de 81,86 Kg ($\pm 9,09$), y de 69,67 Kg ($\pm 6,95$) en la situación inicial (años 1985 a 1987), con un incremento de 12,106 Kg. La evolución ponderal de este grupo de sujetos ha sido similar a la media en la población española, teniendo en cuenta que casi el 60% de la población española padece de sobrepeso¹¹⁷. Cabría pues suponer que la muestra encuestada ha adquirido hábitos de vida y alimentarios similares a los de población general de

nuestro país.

Uno de los principales resultados de este trabajo y al que me referiré posteriormente con detenimiento, es la importante influencia del incremento ponderal sobre el empeoramiento que el perfil lipídico ha sufrido a lo largo de estos 15 años de seguimiento. El aumento del peso observado es uno de los más potentes discriminantes de dicho empeoramiento, y de ello sin duda, se derivará una mayor predisposición a la enfermedad aterosclerosa.

- No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la **talla** en los dos momentos del estudio; la media actual es de 176,711 cm ($\pm 5,889$), mientras que la inicial era de 176,773 ($\pm 5,626$), siendo la correlación de medias de 0,931 ($p < 0,05$) (tabla 1.14.).

Según los datos procedentes de las publicaciones de Alastrué y cols²⁸⁰, el percentil 50 para la talla en varones españoles de edades comprendidas entre los 20 y 39 años de edad está en 169-170 cm. Esta diferencia de 6-7 cm en la talla de nuestros militares, podría deberse al incremento secular en la población española en las últimas décadas y a que los cadetes de nuestra muestra eran especialmente sanos y deportistas hace 15 años, cumpliendo unas características determinadas de condiciones y salud física para ingresar en la Academia.

- El **índice de masa corporal** es un parámetro más realista y útil desde el punto de vista clínico. La primera ventaja que ofrece es la posibilidad de clasificar a la población en diferentes grados de: normopeso, sobrepeso y obesidad, con el distinto riesgo de enfermedad aterosclerosa que cada uno conlleva. En nuestra muestra el IMC ha aumentado en 3,864 Kg./m² ($p < 0,05$) desde la situación inicial (A) a la actual (B) y, lógicamente, estos resultados dependen del aumento de peso. Tanto el peso como el IMC aumentan con la edad; está descrito que a partir de los 20 años el IMC "ideal" aumenta 1 Kg./m² por década²⁸². Podemos pues apreciar en nuestra muestra un incremento en el IMC mayor al que hubiera correspondido, teniendo además en cuenta que en la Situación A o inicial del estudio, la media del peso de los cadetes se aproximaba al peso ideal²⁸⁰. A pesar de ello, la media de IMC hallada en la situación actual (26,201 Kg./m² $\pm 2,497$) no alcanza valores de sobrepeso, considerados como tales los superiores a 27,8 Kg./m² en varones. En relación con este punto de corte, se considera que el 24,6% de los sujetos encuestados ($n=77$) tienen sobrepeso en la actualidad. El gráfico 2. muestra la distinta distribución de los grupos de IMC (categorías) en los sujetos estudiados en ambas Situaciones (A y B). El cambio en la proporción de sujetos con normopeso o IMC normal (20-25 Kg./m²) es muy llamativo, del 90,7% en la Situación A al 35,3% en la Situación B. No hemos encontrado ningún caso de obesidad grado IV o

mórbida (IMC >40 Kg./m²), y sólo un 0,3% de casos de obesidad grado III (IMC 35-40 Kg./m²) en la situación actual. El grupo más numeroso es el de obesidad grado I (IMC 25-30kg./m²), con un 58,8%, porcentaje muy superior al encontrado en la muestra hace 15 años (9,3%). Parece ser que nuestros jóvenes cadetes van adquiriendo una carga de riesgo cardiovascular mayor con el paso del tiempo, derivada del incremento del IMC, o lo que es lo mismo de la aparición de factores de riesgo cardiovascular, en este caso de la obesidad.

La relación del IMC y otras variables estudiadas como son los parámetros lipídicos será comentada más adelante.

- Aunque en el protocolo de exploraciones llevadas a cabo por nuestro grupo (ver apartado de “Población y Métodos”) figura el estudio de impedanciometría, de pliegues cutáneos etc, al analizar los resultados obtenidos hemos observado una gran variabilidad en las mediciones tanto intra como interindividual, lo que nos ha hecho desestimar algunas de ellas, cuyo estudio además no era objetivo de esta memoria. La importancia que la medida del **perímetro de cintura** ha adquirido en la actualidad se debe sobre todo a ser éste uno de los parámetros que identifican el síndrome metabólico, en caso de superar los 102 cm en varón. En nuestra muestra únicamente se ha medido en la Situación B, encontrando hasta un 8,6% de sujetos con un perímetro de cintura que implica obesidad troncular y con ello una mayor probabilidad de síndrome metabólico. En el análisis bivariado que comentaré más detenidamente con posterioridad, hemos obtenido una correlación negativa entre el perímetro de cintura y los niveles de c-HDL en la situación actual ($r=-0,138$ $p=0,015$), siendo positiva para la apoB y los niveles de triglicéridos (tabla 2.4.). Esto parece indicar que ya se está empezando a producir la asociación entre perímetro de cintura y la expresión de un perfil de riesgo cardiovascular más elevado, es decir que un mayor perímetro de cintura va ligado a un mayor riesgo en cuanto al perfil lipídico.

-La última variable a la que me voy a referir en este apartado, y no por ello la menos importante, es la medida de la **presión arterial**, tanto sistólica (PAS) como diastólica (PAD). Encontramos una media de PAS en el momento actual de $121,27 \pm 11,256$ mmHg, con una diferencia de medias de 5,06 mmHg, con respecto a la situación inicial del seguimiento, cuando los valores resultaron más elevados. No ocurre así con la PAD, cuyos valores sí han aumentado ligeramente con el paso de los años, aunque no de una manera estadísticamente significativa (tablas 1.15., 1.16., y 1.17.). Los gráficos 3. y 4. muestran las categorías de presión arterial (PAS y PAD respectivamente) según los criterios de JNC VII⁶⁷, observándose cómo en las dos Situaciones A y B del estudio, la mayor parte de los sujetos pertenecen

al subgrupo “prehipertensión” (57,30 y 47,50% respectivamente) en relación con la PAS. Sin embargo, cuando se analizan las categorías de PAD, existe un predominio en el subgrupo de presión normal (PAD<80 mmHg), con un 57,90% en la Situación A y hasta un 80,20% en la B. Encontramos presión alta en un 7,2 y 4% respectivamente para la PAS y la PAD en la situación actual, mientras que hace 15 años, los porcentajes eran algo superiores (23 y 9,6% respectivamente). Estos datos parecen corresponderse o aproximarse a las cifras de presión arterial encontradas en la población general para la edad de los sujetos estudiados, con cifras de prevalencia de HTA del 8% entre los 25 y 34 años de edad, según datos del Estudio Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III) en Estados Unidos, mientras que en edades superiores (de 35 a 44 años) esta prevalencia alcanza hasta el 15%²⁸³. Estos resultados son similares a los descritos en la población española y aragonesa²¹⁰.

Conocemos la frecuente asociación epidemiológica entre presión arterial y lípidos, así como la relación patogénica entre ambos sugerida en la literatura⁶⁹, pero en nuestra muestra, el análisis bivariado no ha encontrado correlación entre PAS-PAD y los niveles de colesterolemia en la Situación B o el cambio que estos niveles han sufrido a lo largo de los 15 años de seguimiento. Tampoco se han encontrado diferencias en los niveles medios de colesterol total, c-LDL y c-HDL entre el grupo de sujetos hipertensos y el de normotensos (gráficos 5. 6. y 7.) ni tras comparar los niveles medios de cada una de las variables lipídicas (colesterol total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos) en función de las categorías de tensión arterial definidas en el JNC VII⁶⁷ (tabla 1.18.). Esto podría explicarse teniendo en cuenta que esta asociación afecta especialmente a adultos que han alcanzado la quinta o sexta décadas de la vida, por lo que probablemente no se ha establecido en nuestra muestra al ser ésta más joven (edad media 35,48 años), pero es posible que se encuentre en un futuro no muy lejano en estos militares. En este sentido, nuestro grupo ya ha descrito la clara tendencia de los sujetos hipertensos de nuestra población a presentar una peor función endotelial²⁸⁴, y bien sabemos que la alteración en la función del endotelio presenta una relación causal con los factores de riesgo cardiovascular y además precede al desarrollo de la arteriosclerosis. Por ello, creemos que puede sugerirse que en esta población joven ha comenzado a desarrollarse la enfermedad aterosclerosa, que en un futuro se manifestará de una o otra forma en dependencia de los diversos factores de riesgo cardiovascular y por supuesto de la susceptibilidad individual de cada sujeto.

4.3. -Discusión de los resultados del estudio hematológico

Varios son los cambios sufridos en las variables hematológicas a lo largo de los 15 años de seguimiento del estudio AGEMZA. Las tablas 1.19., 1.20., y 1.21. ponen de manifiesto cómo los datos referentes a la serie roja (número de hematíes, hematocrito y hemoglobina) han sufrido un incremento en su valor, mientras que el número de plaquetas y de leucocitos ha disminuido. A pesar de estas diferencias, que en principio no tienen relevancia desde el punto de vista clínico, en todos los casos, los parámetros hematológicos resultaron normales, sin hallar signos de anemia, leucopenia o leucocitosis llamativa.

Uno de los aspectos fundamentales que quiero destacar en este apartado sobre hematología es el análisis de los leucocitos en dependencia del hábito tabáquico. Hace 15 años, nuestro grupo de trabajo observó en estos sujetos (con edad media entonces de 19,84 años) cómo el grupo de fumadores presentaban cifras superiores en el conteo de leucocitos con diferencias estadísticamente significativas, sugiriendo la posibilidad de que la leucocitosis pudiera llegar a considerarse un factor de riesgo cardiovascular²⁶¹. El incremento de los leucocitos con relación al hábito tabáquico ha sido descrito por otros autores²⁸⁵. Hay varias teorías que explicarían este mecanismo; posiblemente algunas sustancias contenidas en el tabaco estimulan la médula ósea, produciendo un incremento en la formación de leucocitos. De todos modos en la actualidad todavía no hay datos definitivos en relación con su implicación como factor de riesgo. Nosotros encontramos resultados similares a los descritos al analizar la población en situación actual, hallando diferencias estadísticamente significativas entre el conteo de células blancas para las diversas categorías de hábito tabáquico; la media del número de leucocitos en el grupo de no fumadores resultó menor que la de los fumadores de menos de 10 cigarrillos diarios y ésta a su vez que la del grupo de fumadores de 10 o más cigarrillos al día ($p < 0,05$) (tabla 1.6. gráfico 8.)

Un último comentario en este apartado es el de la influencia de las poblaciones leucocitarias sobre el desarrollo de la arteriosclerosis; bien se sabe que tanto los monocitos como los linfocitos están implicados tanto en este desarrollo como en sus posibles complicaciones; algunos autores incluso han descrito cómo el conteo de células blancas es significativamente superior en los sujetos que desarrollan síndrome coronario agudo, sin encontrarse sin embargo diferencias en el caso del ángor estable²⁸⁶. De todos modos, es fundamentalmente la alteración en la función de estas células y no su número, la responsable o iniciadora de los procesos arterioscleróticos, por lo que no podemos obtener datos a este respecto en este trabajo dada la metodología utilizada.

4.4. -Discusión de los resultados procedentes del análisis de parámetros lipídicos

El empeoramiento del perfil lipídico a lo largo de estos 15 años en nuestra población es un hecho esperable dado el incremento en el peso y en el índice de masa corporal (IMC), con una mayor tendencia al sedentarismo en la mayor parte de los casos. Si bien las cifras de colesterol total y c-LDL definían a la población hace 15 años como de bajo riesgo, siendo incluso inferiores a las medias descritas en otros países en el mismo grupo de edad²⁸⁷, en la actualidad los valores encontrados no son los deseables en una población de 35 años en la que pueden empezar a expresarse los distintos fenotipos que representan riesgo cardiovascular. El deterioro en los niveles de colesterol en función de la edad ha sido descrito por múltiples autores hasta la actualidad. En términos generales la concentración de colesterol total va aumentando hasta los 50-70 años para posteriormente disminuir con la edad²⁸⁸. La prevalencia de hipercolesterolemia en el subgrupo de edad de 15 a 39 años de la cohorte laboral del grupo de trabajo INSHT²⁰⁵ fue del 36%, llegando hasta el 65% para edades entre los 40 y 65 años.

En nuestra muestra, el nivel de colesterol total ha sufrido un incremento de 68 mg/dl a lo largo de los 15 años de seguimiento (tabla 1.25.), alcanzándose una media actual de $213,73 \pm 38,5$ mg/dl que se encuentra en un nivel límite alto (tabla 1.24.). De este modo, el 36,7% de estos sujetos tienen sus cifras de colesterol total en el límite alto según los criterios del ATP III (200-239 mg/dl), y hasta el 23,8% alcanzan niveles "altos" (superiores a 240 mg/dl) (gráfico 9.). Hace 15 años, sin embargo, sólo un 3,5% del total encuestado pertenecía a la categoría "límite alto" de colesterol, mientras que el 96,5% restante tenía niveles deseables (inferiores a 200 mg/dl), lo que refleja el deterioro lipídico a lo largo del tiempo (gráfico 9.).

Este detrimento también se pone de manifiesto con los niveles de c-LDL, que han sufrido un incremento medio de 57,69 mg/dl desde la Situación inicial (A) (tabla 1.25.). Mientras que hace 15 años el nivel medio de LDL era de $74,55 \pm 26,54$ (tabla 1.23) y más del 95% de los sujetos tenían los niveles por debajo del límite alto, en la actualidad sólo el 18% alcanza niveles óptimos (inferiores a 100 mg/dl), con un 32,9% de casos de nivel de c-LDL "por encima del óptimo" (de 100 a 129 mg/dl) (gráfico 10.). Además, hasta un 6,1% de la muestra tiene en la actualidad sus niveles iguales o superiores a 190 mg/dl ("muy altos"), no habiendo hace 15 años ningún sujeto con cifras de c-LDL en nivel alto o muy alto.

El empeoramiento lipídico observado era además esperable al haberse observado similares diferencias a lo largo del Curso en la Academia cuando

nuestros militares eran cadetes (años 1985 a 1987). Entonces, simplemente con el paso de 8 meses pero con una importante diferencia en su actividad física -intensa al inicio por entrenamiento físico importante y preparación previa al ingreso en la Academia y casi escasa a los 8 meses por realización de otro tipo de actividades docentes- los cadetes ya presentaron un deterioro lipídico estadísticamente significativo²⁷⁰. En el apartado de análisis bivalente describiremos cómo el incremento de peso y de IMC, entre otros, se relaciona de forma importante con el deterioro lipídico de la muestra a lo largo del tiempo.

También el colesterol HDL ha empeorado durante los 15 años de seguimiento, con un descenso medio de casi 6 mg/dl con respecto a la Situación A (tabla 1.25.). La mayor tendencia al sedentarismo parece ser una de las principales causas, además del incremento en el peso y en la obesidad, derivados a su vez y al menos parcialmente del primero. No obstante, la media de c-HDL encontrada en la Situación B ($54,72 \pm 13,52$ mg/dl) (tabla 1.24.) no alcanza niveles indeseables, aunque el descenso ocurrido hace pensar que quizás la persistencia de hábitos de vida inadecuados lleve a alcanzar cifras que conlleven un mayor riesgo cardiovascular. Analizando los datos de ambas situaciones, inicial y actual, según las categorías de c-HDL, encontramos que sólo el 1,9% de los sujetos presentaban niveles bajos (inferiores a 40 mg/dl) a los 19 años, frente a un 10% en la situación actual, 15 años después (gráfico 11.). Y al contrario con los niveles altos (superiores a 60 mg/dl), considerados como “factor de protección cardiovascular” según el ATP III; más del 50% de los individuos en situación inicial se consideraban dentro de esta categoría, alcanzando valores de c-HDL de hasta 108 mg/dl, frente a un 31,2% en la situación actual. Estas diferencias son sin duda ilustrativas de la situación de riesgo cardiovascular a la que esta población de sujetos jóvenes está sometida con el paso de los años, así como de las posibilidades de un mayor empeoramiento en caso de no instaurarse las medidas de prevención, o tratamiento, adecuadas.

El deterioro en las cifras de c-HDL con la edad ha sido previamente descrito; en una cohorte de casi 5000 sujetos de edades comprendidas entre los 20 y 70 años de edad procedente del estudio Framingham se encontró que los niveles de c-HDL disminuyen con la edad, de una forma además proporcional al incremento del IMC hasta las edades más avanzadas, cuando el IMC se estabiliza o disminuye y los niveles de c-HDL siguen en descenso²⁸⁹. Cuando se estudió la tendencia secular de los lípidos en una muestra de más de 80000 sujetos japoneses, se observó que los niveles de c-HDL disminuyen con la edad en varones para cualquiera de las edades estudiadas (de 20 a 79 años), mientras que en las

mujeres van disminuyendo únicamente a partir de los 50 años²⁹⁰.

El incremento en los triglicéridos dependiente de la edad también es conocido, habiendo sido descrito en estudios tanto a nivel mundial²⁹⁰, como españoles. Es el caso del grupo de trabajo INSHT sobre FRCV en una muestra de la población laboral española con una edad media de 37 años, que ha descrito un aumento en la prevalencia de hipertrigliceridemia con la edad, desde un 5% en el subgrupo de 15 a 39 años hasta un 12% en los sujetos entre 40 y 65 años²⁰⁵. Nosotros también hemos observado un significativo aumento en las cifras de triglicéridos, de más de 80 mg/dl, desde la situación inicial (tabla 1.25.). Los niveles medios en la Situación A son realmente bajos, con valores incluso de 29 mg/dl (tabla 1.23.). No obstante, y a pesar del incremento, la media actual sigue considerándose dentro de los niveles “normales” de triglicéridos (tabla 1.24.). Cuando analizamos la muestra por las categorías del ATP III, encontramos altas proporciones de niveles “normales” (inferiores a 150 mg/dl) en ambas situaciones del estudio, aunque existen diferencias claras (99,6% frente a 68,2%) que avalan la peor situación lipídica en la situación actual (gráfico 12.). Además sólo en la Situación B se han encontrado niveles elevados de triglicéridos (hasta un 16,1%) e incluso, aunque sólo en un caso, muy elevados (superiores a 500 mg/dl).

Tanto los niveles de Apolipoproteína B (apoB) como los de apolipoproteína A (apoA) también han sufrido un cambio significativo a lo largo del seguimiento, con un incremento medio de 58,05 mg/dl y 20,51 mg/dl respectivamente (tabla 1.25.). No obstante los valores medios de ambas apolipoproteínas en Situación B (106,62±23,77 para apoB y 148,31±23 mg/dl para apoA) (tabla 1.24.) no alcanzan niveles superiores al rango considerado normal (ver “Población y Métodos” de esta memoria). Como se explicará en el apartado de análisis bivariante, los niveles de apoB están influenciados tanto por el peso, el IMC y el perímetro de cintura de los militares en la situación actual, como por el cambio ocurrido en cada una de estas variables a lo largo de los 15 años de seguimiento. La asociación entre edad e incremento en los niveles tanto de c-LDL como de apoB ya se observó en un análisis del Framingham Offspring Study con sujetos de 49 años de media, siendo ésta más marcada en mujeres²⁹¹.

El cociente LDL/Apo B es una medida indirecta de las partículas LDL pequeñas y densas (subclase de LDL fenotipo B), que se han asociado a un incremento en el riesgo cardiovascular²⁹², a pesar de que aún no se conoce en qué medida predicen la enfermedad ateromatosa de forma independiente. Al no disponerse de métodos estándar para la determinación de dichas partículas, el tamaño y densidad de las LDL se estima mediante la proporción

LDL/apolipoproteína B, ya que existe solamente una molécula de la misma por partícula. En nuestra muestra encontramos que el cociente LDL/apoB ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del seguimiento de los militares.

El último parámetro lipídico que quiero comentar en este apartado es la Lp(a), lipoproteína que se ha asociado con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular independiente de los niveles de colesterol LDL, a pesar de su similitud estructural con esta lipoproteína²⁹³. La Lp(a) es un complejo macromolecular circulante en el plasma que contiene una glucoproteína específica, denominada apolipoproteína (a) que se une de forma covalente a la molécula de apoB100. Gracias a la Apo(a), la Lp(a) presenta una homología notable con el plasminógeno, propiedad que le confiere una acción aterogénica y trombogénica con inhibición de la trombolisis²⁹⁴.

Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) guardan una relación inversa con el peso molecular de la Apo(a) -del cual dependen las múltiples isoformas que esta apolipoproteína puede presentar- y se heredan de forma autosómico dominante. Aunque existen factores poligénicos relacionados, puede decirse que la Lp(a) viene determinada genéticamente. Los valores de Lp(a) dependen de su síntesis (hepática) más que de su catabolismo y permanecen estables durante toda la vida sin guardar relación con el tipo de dieta. Por ello, el hecho de no encontrar correlaciones de Lp(a) con el resto de parámetros estudiados en nuestro seguimiento era esperable, al ser su condicionante genético casi en su totalidad.

Lo que sí es evidente es que los niveles elevados de Lp(a) constituyen un factor de riesgo cardiovascular, y que lo es fundamentalmente en jóvenes y en pacientes con niveles elevados de c-LDL. En una muestra de 285 adolescentes se observó que los niveles de Lp(a) eran el doble en el caso de sujetos obesos cuando se comparaban con sujetos control²⁹⁵.

La distribución de la Lp(a) en la población es continua, no existiendo otra lipoproteína con mayor amplitud de distribución, variando sus valores desde 0 a más de 100 mg/dl. Si bien la estandarización de la medida de Lp(a) es difícil, sobre todo por la naturaleza variable de la Apo(a) y por ello su determinación habitualmente no forma parte del cribado de factores de riesgo lipídicos, los niveles altos- por encima de 30 mg/dl- se han asociado a cardiopatía isquémica precoz, reestenosis tras cirugía coronaria y enfermedad vascular cerebral²⁹⁶, por lo que nosotros hemos dividido a la muestra en estudio en dos grupos: niveles normales (iguales o menores a 30 mg/dl) y niveles elevados (superiores a 30 mg/dl). La Lp(a) sólo ha sido determinada en la Situación B (actual), no disponiendo de datos sobre ella hace 15 años.

En el gráfico 13. se observa la amplitud de distribución de la Lp(a) en nuestra en la Situación B, con valores desde 0,00 hasta 219 mg/dl. El 71% de los sujetos tienen valores de Lp(a) normales y un 29% elevados, situación de la que se deriva un incremento en el riesgo cardiovascular.

Debido a que la concentración de Lp(a) de cada individuo viene en su mayor parte determinada genéticamente, hemos analizado la posible influencia de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular sobre sus niveles, sin encontrar diferencias significativas tal y como se expresa en la tabla 1.26. (chi-cuadrado de Pearson: 3,372; Sig: NS). No obstante, el hecho de considerar “antecedentes familiares” la presencia de cualquiera de los antecedentes: ángor, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte súbita, en padres o hermanos, puede suponer una importante limitación en este análisis, al no especificarse los eventos cardiovasculares familiares precoces.

4.5 -Discusión de los resultados obtenidos del estudio de otros parámetros bioquímicos

Todos los parámetros bioquímicos llevados a cabo en la población estudiada en la situación actual o B- excepto los lipídicos, comentados en el anterior apartado- han resultado dentro de los límites de la normalidad (tabla 1.22.), por lo que dichas variables pueden considerarse como “marcadores de salud”. De hecho, el objetivo principal de su determinación en este trabajo era descartar en estos sujetos, cualquier patología aguda o crónica asociada que supusiera un distractor en el análisis del estudio. A pesar de la prevalencia de la diabetes en la población española (4-5%)¹¹⁷, en los sujetos estudiados no se han encontrado cifras elevadas de glucemia basal, ni siquiera cifras que pudieran hacer sospechar la existencia de una alteración de la glucemia en ayunas. Además de lo referido, no disponemos de suficientes datos sobre estos parámetros bioquímicos al momento inicial del estudio (hace 15 años), por lo que no podríamos establecer comparaciones de los mismos a lo largo de este período de tiempo.

4.6. -Discusión sobre el estudio bivariante

Hemos analizado la correlación entre cada una de las variables en ambas Situaciones (A y B) del estudio con el objeto de observar su cambio a través del tiempo, así como entre las distintas variables para estudiar fundamentalmente la interrelación de los factores de riesgo cardiovascular de esta población entre sí.

-Correlación de cada variable en ambos momentos de la exploración:

Como era de esperar, cada una de las variables antropométricas analizadas en ambos momentos de la exploración se correlacionan entre sí de forma positiva y estadísticamente significativa (tabla 2.1.), con un coeficiente de correlación de 0,931 ($p < 0,05$) en el caso de la talla. Como hemos comentado previamente, a la edad de comienzo del seguimiento, el crecimiento longitudinal de los militares estaba culminado. La correlación del peso corporal entre las dos situaciones de estudio también es positiva y estadísticamente significativa ($r = 0,626$). La ecuación de regresión y el gráfico de dispersión de la variable independiente “peso en B” en función de la variable “peso en A”, queda reflejada en el gráfico 20. Viendo la significación ($p < 0,05$) de dicha recta de regresión, se observa que existe asociación lineal entre el peso en A y en B; además el conocimiento del peso en A nos permite predecir el peso en B, de modo que podemos decir que el 39,1% de la variabilidad del peso en la actualidad (B) es explicada por la ecuación de regresión lineal obtenida en función del peso inicial (peso B = $24,591 + 0,821 \cdot \text{peso A}$).

Similares resultados se obtienen en el estudio bivariado del IMC (índice de masa corporal) en ambos momentos de la situación. El gráfico 21. muestra la línea de regresión y el gráfico de dispersión de puntos, con un índice de determinación R^2 de 0,231, algo menor que en el caso del peso. En este caso, un 23,1% de la variabilidad del IMC en B es explicada por la ecuación de regresión expresada en dicho gráfico. Podemos decir, en media, que para cualquier IMC, el IMC en la situación B es 12,079 más alto que en la situación A y que por término medio, un aumento de una unidad en el IMC inicial (A) produce un incremento de 0,632 en el IMC de la situación B.

No ocurre lo mismo con las variables de presión arterial, con un coeficiente de correlación positivo únicamente para la PAS, que además es pequeño ($r = 0,177$), a pesar de ser estadísticamente significativo. El conocimiento de la PAS en A nos permite predecir el valor de la PAS en la actualidad, al ser significativa la recta de regresión ($p = 0,030$), aunque sólo un 3,1% de la variabilidad de la PAS en B se explica por dicha recta ($\text{PAS B} = 100,705 + 0,167 \cdot \text{PAS A}$) (gráfico 22). Sin embargo, cuando analizamos la recta de regresión de PAD (gráfico 23), viendo su significación ($p = 0,151$), vemos que no existe asociación lineal entre la PAD en los dos momentos A y B del seguimiento, por lo que el hecho de conocer la PAD en la situación A no nos permite predecir su valor en B; sólo un 1,4% de la variabilidad de la PAD en la actualidad es explicada por la ecuación de regresión obtenida en función de la PAD al inicio del estudio.

Como hemos descrito, con el paso de estos 15 años los parámetros lipídicos

han empeorado en nuestra muestra de forma significativa (tabla 1.25.) las correlaciones de cada una de las variables lipídicas estudiadas en los dos momentos de la exploración, son positivas con una $p < 0,05$ en todos los casos excepto para la relación LDL/apoB, encontrando la mayor correlación en el caso del colesterol total, con un coeficiente de correlación $r = 0,620$ (tabla 2.2.). A la vista de la significación de la recta de regresión ($p < 0,05$) se observa que existe asociación lineal entre el colesterol en ambos momentos A y B del estudio, de modo que un 38,4% de la variabilidad del colesterol en la Situación B puede explicarse por la ecuación de regresión: $\text{colesterol B} = 94,442 + 0,818 * \text{colesterol A}$ (gráfico 24). Esto indica que para una determinada cifra de colesterol en la situación inicial del estudio, por término medio, se espera que el colesterol actual sea 0,818 veces la cifra de "colesterol A" más 94,442.

Parece que además de la influencia de factores externos como el sedentarismo y por supuesto el incremento de edad sobre las cifras de colesterol, la cifra de colesterol a los 19 años pudiera ser predictiva de la cifra a los 35 años. En este caso, a los sujetos con mayores hipercolesterolemias se les debe insistir tanto en un control periódico de sus cifras de colesterol, como en seguir unas medidas higiénico - dietéticas, lo cual puede constituir una importante labor de prevención y de captación en años futuros de aquellos individuos que puedan cumplir criterios para tratamiento farmacológico. Todo ello supondría aportar un nuevo criterio para la búsqueda selectiva de hipercolesterolemia.

Los niveles de c-LDL de la muestra en la situación actual también pueden predecirse a raíz del conocimiento de dichos niveles cuando los militares tenían 19 años. Concretamente, un 36,1% de su variabilidad es explicada por la ecuación de regresión lineal dependiente de los niveles iniciales. En el gráfico 25. puede observarse la representación de dicha línea y cómo los puntos se agrupan en torno a ella con escasa dispersión.

También el nivel actual de c-HDL es predecible contando con el c-HDL inicial de la muestra, aunque en menor grado que el colesterol total y el c-LDL, con un coeficiente de determinación R^2 de 0,183. Según la ecuación de regresión, un incremento en el "c-HDL A" de una unidad conlleva que el c-HDL en B aumente en 0,511 (gráfico 26).

Como el gráfico 27. indica, y viendo la significación de su recta de regresión ($p < 0,05$), existe asociación lineal entre la concentración plasmática de triglicéridos en la situación A y en la B, aunque con un índice de determinación pequeño ($R^2 = 0,084$). Esto no es de extrañar considerando que la determinación de triglicéridos puede ser variable en dependencia de factores tales como la dieta

ingerida el día previo a la extracción sanguínea. Vemos en el gráfico cómo los puntos tienden a agruparse en hacia niveles bajos de triglicéridos, aunque no es despreciable el grupo de casos que con niveles bajos en la Situación A presentan en la actualidad niveles bastante elevados.

El análisis bivalente de la apolipoproteína B pone de manifiesto que existe correlación lineal entre sus valores originales (A) y los actuales (B) (gráfico 28.). La recta de regresión indica que para un determinado valor de apoB en la Situación A del estudio, por término medio se espera que el valor de apoB en la actualidad sea $65,687 + 0,851 \cdot \text{ApoB A}$, de modo que un 22,1% de la variabilidad de apoB en la Situación B puede ser explicado mediante esta ecuación. La correlación entre el cociente LDL/apoB sin embargo no es significativa (tabla 2.2.) y por lo tanto la recta de regresión no encuentra asociación lineal entre sus valores en los dos momentos de la exploración (gráfico 29.)

En el gráfico 30. queda expresada la Recta de regresión entre los Riesgos A y B, de lo que hablaremos posteriormente en el apartado referido a riesgo coronario (apartado 5. en Discusión).

El análisis de la correlación de los parámetros hematológicos en ambos momentos del estudio, si bien ha obtenido correlaciones positivas en casi todas ellas, creemos carece de importancia para el estudio de la evolución de los factores de riesgo cardiovascular de nuestros militares.

-Evolución y dependencia de las distintas variables a lo largo del tiempo:

El incremento de peso y el empeoramiento lipídico de la muestra a lo largo de los 15 años de seguimiento lleva a estudiar la posible interdependencia de estos parámetros entre sí. Parece lógico pensar que el aumento de peso de un grupo de jóvenes sanos deportistas de 19 años a lo largo del tiempo, probablemente con relación a un mayor sedentarismo entre otros factores, conlleve o al menos se acompañe de un empeoramiento en su perfil lipídico. Son varios los trabajos que han demostrado esta interdependencia entre variables antropométricas y lípidos; Ortlepp y cols observaron en una muestra de 3127 varones sanos de 18 a 23 años, que los IMC más bajos se asociaban significativamente con perfiles lipídicos más favorables, de modo que cuanto más bajo era el IMC, más favorables resultaban los parámetros lipídicos²⁹⁷. En el trabajo comentado previamente sobre jóvenes argentinos²⁷⁹ también se observó una relación directa entre niveles de colesterol sérico e IMC. Los niveles de apoB también se han visto correlacionados de forma positiva con el IMC en grupos de jóvenes²⁹⁵. Otros trabajos como un estudio observacional en 1039 sujetos de Río de Janeiro²⁷⁵ analizan la correlación entre

lípidos y parámetros antropométricos (peso, IMC, perímetro de cintura), siendo ésta positiva para triglicéridos y negativa en el caso de c-HDL ($p < 0,001$).

En este sentido, nosotros analizamos las correlaciones entre los parámetros lipídicos actuales (Situación B) y los antropométricos en ambas situaciones del estudio, no resultando significativas en la mayor parte de los casos en la Situación A (tabla 2.3.). En la Situación B (tabla 2.4.) el peso únicamente se correlaciona con apoB en Situación B ($r = 0,120$ $p = 0,035$), mientras que el IMC lo hace tanto con apoB ($r = 0,154$ $p = 0,007$) y triglicéridos ($r = 0,181$ $p = 0,01$), como con los niveles de c-HDL, siendo la correlación negativa en este último caso ($r = -0,174$ $p = 0,002$). El perímetro de cintura, como signo de la obesidad androide y por ello fundamental en el diagnóstico del síndrome metabólico y riesgo cardiovascular, se correlaciona también positivamente con los niveles de triglicéridos y apoB y negativamente con los de c-HDL.

Muy diferente resulta el análisis de la interrelación entre estos parámetros cuando consideramos como variable a estudio el cambio que experimentan a lo largo del tiempo de seguimiento de la muestra. Para ello, hemos calculado el “cambio” o “incremento” de las variables a lo largo de los 15 años de estudio restando a su media en situación actual (B) la media en Situación A (inicial). Se ha analizado tanto el incremento absoluto de las variables como el relativo. Tanto el aumento de peso de nuestros militares durante el seguimiento (12,106 Kg de media) como el de su IMC se correlacionan de forma positiva y estadísticamente significativa con los niveles de triglicéridos y la apoB en Situación B, mientras que lo hace negativamente con los niveles de c-HDL (tabla 2.5.). La correlación con los niveles de colesterol total y c-LDL si bien es positiva, no alcanza significación estadística.

Del mismo modo, el incremento producido en los niveles de colesterol total y c-LDL se correlaciona de forma positiva con el peso en B ($r = 0,150$ $p = 0,016$ y $r = 0,156$ $p = 0,013$ respectivamente), el IMC en B ($r = 0,191$ $p = 0,002$; $r = 0,177$ $p = 0,005$) y el perímetro de cintura en B ($p = 0,180$ $p = 0,004$; $p = 0,172$ $p = 0,006$) (tabla 2.6.). Lo mismo ocurre en el caso de la apoB. El empeoramiento en el c-HDL durante estos 15 años se correlaciona de forma negativa con los parámetros antropométricos, aunque sólo en el caso del IMC ($r = -0,161$ $p = 0,010$) y el perímetro de cintura ($p = -0,138$ $r = 0,027$) con significación estadística. En el caso de los triglicéridos, su aumento a lo largo del tiempo también se correlaciona positiva y significativamente tanto con el IMC actual como con el perímetro de cintura (tabla 2.6.).

La tabla 2.7. muestra la interdependencia del cambio en los parámetros antropométricos y lipídicos durante el seguimiento de nuestros militares. El

incremento en el peso se correlaciona con el cambio sufrido por el colesterol total ($r=0,241$), el c-LDL ($r=0,265$), los triglicéridos ($r=0,188$) y la apoB ($r=0,260$) de forma positiva y significativa, y lo hace de forma negativa con el cambio (disminución) en los niveles de c-HDL ($r=-0,236$ $p<0,05$). El aumento en el IMC, al depender éste directamente del peso, se correlaciona del mismo modo con los cambios lipídicos.

Estos hallazgos demuestran pues, que el aumento de peso en esta población, derivado de la edad y probablemente de un estilo de vida menos favorable que en la situación inicial cuando se consideraron aptos para ingresar en la Academia y realizaban ejercicio físico habitual, conlleva un deterioro en el perfil lipídico. Estos cambios van sin duda en detrimento de la salud cardiovascular de estos sujetos.

En la actualidad disponemos de datos sobre trabajos que avalan la relación entre sobrepeso e hipertensión arterial; en varones sanos y jóvenes se ha observado una asociación significativa entre niveles bajos de presión arterial y bajos IMC²⁹⁷. El incremento de riesgo de HTA en relación a un aumento de peso ha sido observado en una cohorte de 14220 mujeres de mediana edad, de modo que tras 5 años de seguimiento, el riesgo de hipertensión en el subgrupo que aumentó más de 7 kg era 1,65 veces superior al del subgrupo sin cambios de peso²⁹⁸.

Nosotros hemos analizado la interrelación entre el cambio en las variables antropométricas y las cifras de presión arterial en nuestra muestra. Tanto los incrementos absolutos como porcentuales del peso y del IMC se correlacionan de forma positiva con la PAS y con la PAD en la Situación B del seguimiento (tabla 2.8.).

No hemos encontrado correlación entre lípidos y cifras de presión arterial en nuestra muestra, a pesar de que sabemos que con frecuencia, en la población general estos dos factores de riesgo van unidos y su asociación ha sido descrita como continua por algunos autores⁶⁹, incluso habiéndose observado una relación patogénica entre ambos. En una encuesta epidemiológica llevada a cabo en la población japonesa se vio un empeoramiento en los lípidos en presencia de HTA (incremento de triglicéridos, de colesterol total y de c-LDL), que además conllevaba un aumento en el IMC, especialmente en el grupo de edad de 20 a 39 años²⁹⁹.

Tras estas consideraciones, podemos decir que los hallazgos obtenidos en nuestra cohorte apuntan a que en ella parece prioritaria la reducción de peso, fundamentalmente por dos razones: evitar el riesgo que el factor sobrepeso conlleva *per sé*, y tratar de reducir la aparición de otros factores como la hipertensión o la dislipemia que parecen tan ligados al mismo y tan asociados al riesgo de enfermedad aterosclerosa.

4.7. -Discusión sobre el análisis multivariante

Hemos realizado un análisis de regresión múltiple para estudiar la posible influencia de variables en la Situación A o inicial del estudio sobre algunas variables en situación actual, y ver de este modo si su variabilidad puede predecirse con los valores que la muestra presentaba hace 15 años. Para ello, hemos elegido las variables dependientes PAS, PAD, colesterol total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos, al representar éstas los factores de riesgo más importantes y cuantificables en nuestra muestra. Las variables independientes consideradas son las mismas en situación A además de: cambio en el peso y en el IMC sufrido en la muestra a lo largo de los 15 años de seguimiento, al ser estos los factores de riesgo fundamentales y dados los resultados del estudio bivalente.

A partir del conocimiento de los coeficientes de correlación de Pearson bivariantes entre cada una de las variables dependientes y las variables independientes dos a dos, con los casos comunes a todas las variables, se ha utilizado el método de selección hacia adelante para reconocer las variables independientes con influencia significativa. Tras crear el modelo mínimo (sin ninguna variable dependiente), hemos ido añadiendo paso a paso la variable que produce el máximo incremento de la variabilidad explicada por el modelo al incluirla, siempre que la variabilidad explicada por ella sea significativa ($p < 0,05$).

La primera variable dependiente analizada es la **presión arterial sistólica** en la Situación B. En el análisis bivalente, se observa que la PAS en la Situación B únicamente está relacionada con el cambio en el peso y en el IMC, así como la PAS y los niveles de colesterol total y LDL en la Situación A. En la ecuación de regresión múltiple únicamente han entrado como variables explicativas el cambio en el peso y el "colesterol A"; el resto de variables no apartan información del comportamiento de la PAS en la Situación B. En conclusión y según lo expresado en la tabla 3.1. un 9,9% de la variación total de la PAS en B es explicada por la ecuación de regresión estimada a partir del cambio en el peso y del colesterol inicial. Aunque las relaciones de la PAS en B con el cambio en IMC, la PAS en A y el c-LDL en A sí son significativas en el análisis bivalente, desde el punto de vista multivariante no, puesto que la información que proporcionan estas variables ya está recogida en el cambio de peso y/o en el colesterol en A; además, el cambio en IMC está altamente correlacionado con cambio en el peso, y el c-LDL inicial con el colesterol en el mismo instante.

Estos datos concuerdan, al menos parcialmente con los de algunos trabajos de la literatura. Cuando se trató de estudiar la relación entre diversos FRCV en una muestra de 989 estudiantes de medicina de Grecia, se observó que el factor más

determinante de la PAS era el IMC, explicando hasta el 11,9% de la variabilidad de la PAS de estos sujetos en el caso de los varones³⁰⁰. En un estudio trasversal en sujetos de 45 a 57 años pertenecientes a tres centros sanitarios de Tanzania, los factores que determinaban o de los que dependían de forma significativa las cifras de PAS fueron el IMC ($p < 0,001$) y el colesterol total, aunque éste último únicamente en mujeres ($p < 0,05$). Otros factores estudiados y que no mostraron influencia sobre la PAS fueron la talla, el peso y el c-HDL³⁰¹.

En relación con la **presión arterial diastólica** en la Situación B, en el análisis bivariante se observa que únicamente está relacionada con el cambio en el peso y en el IMC a lo largo de los 15 años de seguimiento y con la PAS, la PAD y el nivel de triglicéridos en la situación inicial del estudio. En la ecuación de regresión múltiple solamente ha entrado como variable explicativa el cambio en IMC, es decir, el resto de variables no aportan información del comportamiento de la PAD en la Situación B del estudio. En la tabla 3.2. se expresa que un 13,4% de la variación total de la PAD en B es explicada por la ecuación de regresión estimada a partir del cambio que el IMC ha sufrido desde hace 15 años hasta la actualidad. A pesar de que las relaciones encontradas en el análisis bivariante entre la PAD actual con el cambio en el peso, la PAS, la PAD y los triglicéridos iniciales son significativas, no lo son desde el punto de vista multivariante, ya que la información que proporcionan estas variables ya está recogida en el cambio del IMC de la muestra.

Los trabajos previamente referidos para la PAS encuentran las mismas dependencias para la PAD; en concreto, el referido a los estudiantes griegos observa que el IMC es el valor más determinante para sus cifras, explicando en varones el 9,4% de la variabilidad de la PAD³⁰⁰.

A pesar de que el nivel de **colesterol** en la Situación B está relacionado con el cambio en el peso y en el IMC, así como con colesterol, c-HDL, c-LDL y triglicéridos iniciales en el análisis bivariante, en la ecuación de regresión múltiple únicamente han entrado como variables explicativas el cambio en el IMC y el nivel de colesterol y de triglicéridos iniciales. Según este análisis, un 43% de la variación total del colesterol actual de la muestra estudiada puede explicarse por la ecuación de regresión estimada a partir del cambio en el IMC y de los niveles de colesterol total y concentración de triglicéridos en A (tabla 3.3.). Las variables cambio en el peso, c-HDL y c-LDL en A, a pesar de relacionarse de forma significativa con la concentración de colesterol en B en el análisis bivariante, no lo hacen desde el punto de vista multivariante. Esto se debe a que la información que proporcionan estas variables ya está recogida en el cambio en el IMC (altamente correlacionado

con el cambio en el peso) y/o colesterol en A (altamente correlacionado con c-LDL en A) y/o triglicéridos en la Situación A.

En la ecuación de regresión múltiple del **colesterol LDL**, únicamente han entrado como variables explicativas el cambio en el IMC, el colesterol y los triglicéridos en el instante A. El cambio en el peso y el c-LDL en A, a pesar de relacionarse con él en el análisis bivalente, no aportan información nueva del comportamiento del c-LDL en B en el multivariante. La información que podrían proporcionar está ya recogida en las otras 3 variables, ya que el cambio en el IMC está altamente correlacionado con el cambio que ha sufrido el peso, y el c-LDL en A con el colesterol en A. En conclusión, un 43,9% de la variación total del c-LDL en B es explicado por la ecuación de regresión estimada a partir del cambio en el IMC y del colesterol y triglicéridos en el instante A (tabla 3.4.).

El **colesterol HDL** en la Situación B se relaciona con el cambio en el peso y en el IMC, con la PAD, los niveles de c-HDL, c-LDL y de triglicéridos en la situación inicial del seguimiento (A) en el análisis bivalente. Sin embargo, en la ecuación de regresión múltiple sólo el cambio en el IMC, el colesterol total y el c-HDL en A han entrado como variables explicativas. Las otras variables no apartan información del comportamiento del c-HDL en la situación B. Observando la tabla 3.5., vemos cómo un 24,7% de la variación total del c-HDL en B es explicada por la ecuación de regresión estimada a partir de las variables: cambio en el IMC, c-HDL y colesterol en la situación inicial. Las variables cambio en el peso, PAD, c-LDL y triglicéridos en la situación A se relacionan de forma significativa en el análisis bivalente, pero no en el multivariante, puesto que la información que ellas proporcionan ya está recogida en el cambio en el IMC y/o en el c-HDL y/o en el colesterol en la Situación A. Por otra parte, la correlación con el colesterol en el instante A no era significativa con una $p=0,05$, aunque sí con $p=0,1$, y sin embargo ha entrado en la ecuación de regresión. Esto es debido a la colinealidad, las correlaciones y tolerancias entre variables. Las variables c-LDL y triglicéridos en A están correlacionadas con el c-HDL, y por tanto la información que aportan ya está contemplada en el c-HDL, pero la información que aporta el colesterol no la contempla el c-HDL, variable que además está altamente correlacionada con el c-LDL, razones por las que el modelo la introduce.

En la ecuación de regresión múltiple de los **triglicéridos** en Situación B, sólo el cambio en el IMC, los triglicéridos, el colesterol y la PAD en A entran como variables explicativas, a pesar de que en el análisis bivalente también estaban relacionados de forma significativa con esta variable el cambio en el peso y las fracciones HDL y LDL del colesterol. La información que estas últimas aportarían al

análisis multivariante ya está recogida en las variables explicativas. En conclusión y tal y como queda reflejado en la tabla 3.6., un 22,5% de la variación total de triglicéridos en B es explicada por la ecuación de regresión estimada a partir de: triglicéridos, colesterol y PAD en A y el cambio en el IMC.

Parece lógico que la PAD sea una de las variables independientes que determinan los triglicéridos, habiendo sido incluida en su ecuación de regresión. El incremento de la PAD implica una disminución del lecho vascular periférico, donde se desarrolla la actividad de la lipoproteinlipasa; la menor activación de la lipoproteinlipasa secundaria a PAD elevadas supone un catabolismo más defectuoso de las VLDL y por lo tanto el acúmulo de estas partículas, portadoras de triglicéridos.

En el trabajo sobre los estudiantes de Creta se observa que el factor más determinante de las cifras de triglicéridos y c-HDL es el perímetro de cintura, explicando el 7,9 y 7,6% de su variabilidad respectivamente³⁰⁰. En este caso, no podemos comparar ese dato con nuestra muestra al no haber incluido el perímetro de cintura en el análisis multivariante. No obstante, tanto para c-HDL como para triglicéridos vemos que el factor sobrepeso u obesidad es uno de los más determinantes, al hallar en el modelo multivariante las variables cambio en IMC y cambio en peso como variables participativas de las ecuaciones de regresión.

5. -Situación de riesgo cardiovascular inicial en nuestra cohorte, su evolución durante estos años y enseñanzas en prevención que se pueden obtener a partir de este seguimiento (Framingham)

Debido a la gran importancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares en general y la cardiopatía isquémica en particular, en la actualidad se reconoce que el papel de la prevención coronaria es fundamental para tratar de reducir el riesgo. La probabilidad de padecer un evento coronario puede estimarse en función de los factores de riesgo cardiovascular existentes, y su cálculo puede aportar una valiosa información para intentar conseguir unos objetivos de prevención y de este modo disminuir la incidencia de enfermedad. El grupo de investigadores de Framingham elaboró unas ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular para uso clínico, que calculan la probabilidad de desarrollo de enfermedad coronaria en individuos libres de ella en un periodo de tiempo establecido a partir del momento de la determinación de los factores³⁰².

El concepto de riesgo corresponde a una probabilidad cuyo cálculo se realiza a partir del seguimiento de una población que presenta unos determinados factores de riesgo que pueden influir en la presencia del evento. En la actualidad, las principales guías de recomendación (NCEP III)⁹ aconsejan valorar el riesgo cardiovascular mediante la ecuación y las tablas de riesgo de Framingham, estimando el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica, tanto en varones como en mujeres, a los 10 años. Entre los principales factores que influyen en el cálculo del riesgo mediante esta ecuación destacan la edad, la presión arterial sistólica (PAS), los niveles de colesterol total y colesterol HDL, el tratamiento de la hipertensión arterial y el hábito tabáquico. Otros factores de riesgo que se incluyen en las fórmulas de Framingham son la PAD, la diabetes y la hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada electrocardiográficamente. El método utilizado para calcular el riesgo coronario se presenta a continuación. Fue descrito en 1991 por Anderson y cols, basándose en 5573 sujetos de la cohorte Framingham, de edades comprendidas entre los 30 y 74 años³⁰². Se deben sustituir en estas fórmulas los valores de las medidas correspondientes y los coeficientes especificados en la tabla V, calcular dos valores de probabilidad de evento, uno para la PAS y otro para la

PAD, utilizando para cada una distintos coeficientes. La probabilidad definitiva es la mayor de las dos.

- $x_1, x_2 \dots x_k$ medidas de los factores de riesgo de un individuo
 $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_k$ coeficientes especificados en la tabla
 θ_0, θ_1 coeficientes especificados en la tabla
 t periodo de tiempo considerado
 μ, σ, u variables intermedias
 p probabilidad de presentar cardiopatía isquémica en el periodo

$$\left. \begin{array}{l} \mu = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k \\ \sigma = e^{\theta + \theta_1 \mu} \end{array} \right\} \Rightarrow u = [\ln(t) - \mu] / \sigma \left. \right\} \Rightarrow p = 1 - e^{-e^u}$$

Tabla V. Medidas y coeficientes para el cálculo de riesgo coronario³⁰²

Factor		Unidad		PAS	PAD
			θ_0	0,9145	0,9341
			θ_1	-0,2784	-0,2825
			β_0	15,5305	15,5222
x_1	Sexo	(1=mujer; 0=hombre)	β_1	28,4441	32,4811
x_2	ln (edad)	año	β_2	-1,4792	-1,6346
x_3	ln (edad)*sexo		β_3	-14,4588	-16,4933
x_4	(ln (edad)) ² *sexo		β_4	1,8515	2,1059
x_5	ln (presión arterial)	mmHg	β_5	-0,9119	-0,8670
x_6	fumador	(1=sí; 0=no)	β_6	-0,2767	-0,2789
x_7	ln (colesterol/HDL)	mg/dl	β_7	-0,7181	-0,7142
x_8	Diabetes	(1=sí; 0=no)	β_8	-0,1759	-0,2082
x_9	Diabetes*sexo		β_9	-0,1999	-0,1973
x_{10}	HVI	(1=sí; 0=no)	β_{10}	-0,5865	-0,7195

Varias son las limitaciones encontradas en la aplicación de esta ecuación en nuestra cohorte. En primer lugar, la nacionalidad española; en la actualidad se sabe que la ecuación de Framingham puede sobreestimar el riesgo cardiovascular en algunas poblaciones, especialmente en las que tienen una menor incidencia de enfermedad cardiovascular³⁰³. El riesgo de enfermedad coronaria de un individuo de una determinada población a los 10 años depende, tanto de la edad media y la prevalencia de este tipo de enfermedades en ella, como de su tasa promedio de eventos coronarios a los 10 años, lo que en gran medida se ve influido por la prevalencia de factores de riesgo coronario existente en esa población en concreto. Por ello, parece evidente que poblaciones con menor prevalencia de estos factores, como lo es la mediterránea, presenten un menor riesgo de enfermedad a los 10 años. Recientemente han sido publicadas las tablas del proyecto SCORE, basadas en datos de población europea³⁰⁴. De este modo puede conocerse si realmente existe diferencia entre el riesgo en países anglosajones y mediterráneos. A este respecto, Marrugat y cols³⁰⁵ en una reciente publicación, exponen cómo han calibrado la ecuación, adaptándola a las características de una muestra de la población española y a la prevalencia de los diferentes factores de riesgo en ella que son, sin duda diferentes, por menores, a los presentes en la población estudiada de Framingham.

Un segundo problema que se nos plantea es la necesidad de aplicar la ecuación en la cohorte al inicio del estudio, cuando tienen una edad media de 19,84 años, sabiendo que en principio únicamente puede aplicarse a partir de los 30 años de edad. Sin embargo hemos creído oportuno su realización porque, aun asumiendo el riesgo de error derivado de aplicar la fórmula en una población tan joven, nos parece muy importante tratar de valorar cómo ha variado el riesgo cardiovascular de nuestra cohorte durante estos 15 años en los que han estado expuestos a una mayor probabilidad de riesgo derivado de una mayor edad y de la persistencia o aparición de nuevos factores de riesgo.

En tercer lugar, según las guías del NCEP III⁹, los valores de colesterol total y colesterol HDL incluidos en la ecuación de Framingham de cada individuo han de ser el valor promedio de al menos 2 mediciones obtenidas en determinaciones analíticas. Lo mismo ocurre con la presión arterial sistólica (PAS); se requiere el valor promedio de varias mediciones para obtener una medida precisa. Somos conscientes de la falta de exactitud en este cálculo, pero el corto periodo de tiempo de estancia de los capitanes en Zaragoza, con dificultades horarias por las características del Curso de Ascenso, no ha permitido poder realizar dos analíticas

sanguíneas o realizar la toma de presión arterial en condiciones óptimas en varias ocasiones.

Nosotros hemos enfocado la estimación del riesgo coronario mediante la aplicación de la fórmula de Framingham desde 2 vertientes. En primer lugar hemos calculado el riesgo a 10 años a partir de la Situación B, estimando así el riesgo coronario de nuestros sujetos a los 45 años ("Riesgo B"). Denominamos "Riesgo A" al riesgo coronario a los 45 años estimado desde los 20 años (Situación A). Para su cálculo, hemos restado el riesgo a los 35 años estimado desde la Situación A al riesgo coronario a los 45 años estimado desde la Situación A. Esto impone una nueva limitación a la aplicación del cálculo en nuestra cohorte, al estimar el riesgo a 15 y 25 años en lugar de a 10 años como en ella está estipulado.

En las tablas 1.27., 1.28. y 1.29. se expresan los Riesgos A y B en nuestra cohorte (medias de $0,2701 \pm 0,2679\%$ y $2,401 \pm 1,781\%$). Como vemos el Riesgo B estimado es superior al Riesgo A; es decir el riesgo de enfermedad coronaria a los 45 años es mayor una vez conocida la situación actual de los militares (Situación B) que el esperado o el que podría haberse estimado cuando nuestros sujetos eran cadetes. No obstante y como cabría esperar, en la predicción del riesgo coronario en nuestra muestra a los 45 años, no encontramos ningún caso con riesgo alto ($\geq 20\%$). La distribución del riesgo queda reflejada en los gráficos 14. y 15.

La correlación entre estos 2 Riesgos A y B es positiva y estadísticamente significativa. Viendo la significación ($p < 0,05$) de la Recta de Regresión en el gráfico 30., se observa que existe una asociación lineal entre el Riesgo A y el B, de modo que un 22,1% de la variabilidad en el Riesgo B es explicada por la ecuación de regresión lineal obtenida en función del Riesgo A: $\text{Riesgo B} = 0,016 + 3,137 * \text{Riesgo A}$.

En segundo lugar hemos realizado una estimación del riesgo coronario a los 60 años a partir de la Situación A (Riesgo A 60) y de la Situación B (Riesgo B 60) del estudio, lo que implica también limitaciones en el cálculo al estimar riesgos a periodos superiores a los 10 años. Según los resultados obtenidos, el riesgo medio de padecer enfermedad coronaria a los 60 años estimado desde la Situación A es de $6,518 \pm 2,876\%$, y estimado desde la actualidad, cuando los sujetos tienen 35 años, es de $11,83 \pm 5,377\%$. Si bien el Riesgo B 60 no alcanza valores medios de alto riesgo, se aprecia que tanto el valor medio como los individuales son superiores a los del Riesgo A 60; es decir, en nuestra muestra, el riesgo a los 60 años, estimado a la edad de 20 años es menor que cuando se predice a los 35 años. En los gráficos 18. y 19. queda expresada la distribución de estos riesgos en porcentajes; encontramos que el riesgo es alto ($\geq 20\%$) en el 7% de la muestra

cuando se estima desde los 35 años, sin hallar casos con alto riesgo cuando se estima desde los 20 años. Estos hallazgos hacen pensar que nuestros miliares han adquirido una carga de riesgo mayor a la esperada durante los 15 años de seguimiento, lo que conlleva la necesidad de insistir en medidas de prevención, higiénico-dietéticas e incluso farmacológicas en caso necesario.

Comentario sobre la realización global del estudio

Con independencia de los resultados obtenidos y expresados en esta memoria, el estudio AGEMZA ha llevado a la obtención de una serie de resultados que creo de gran importancia, empezando por toda la producción científica anterior, basada en la encuesta epidemiológica realizada hace 15 años y ya comentada previamente. En la actualidad toda la información obtenida en ambos momentos del estudio está sirviendo para otras líneas de investigación que han sido y/o serán objeto de otras Tesis Doctorales. Otro aspecto importante a destacar acerca del estudio AGEMZA es el de caracterizarse por ser un trabajo interdisciplinar, con una amplia diversidad de investigadores y colaboradores (médicos de familia, cardiólogos, internistas, bioquímicos, entre otros) interesados por un mismo tema y con el fin de evaluar el riesgo cardiovascular desde diversos puntos de vista de una población joven, lo que ha sido posible gracias a la colaboración tanto de todos ellos como de la población en cuestión por su disponibilidad y deseo de colaborar. Por ello creo que en este momento es preciso agradecer tanto al personal médico y de enfermería, auxiliares de enfermería, estudiantes y demás colaboradores que han ayudado a la realización de este trabajo desde hace años, de una forma desinteresada y sin cuya colaboración no habría sido posible el desarrollo de este trabajo. Todo ello, sin menoscabo del apoyo disciplinar que el grupo AGEMZA ha recibido por parte de la Universidad de Zaragoza, de Salud a través de sus instalaciones y medios hospitalarios utilizados del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, del Ministerio de Defensa y Organismos Militares y del personal sanitario y los servicios militares de Zaragoza.

Conclusiones

1. La prevalencia del hábito tabáquico es similar a la que se obtuvo 15 años antes, habiendo aumentado la cantidad de cigarrillos consumidos por los fumadores.

2. Se sigue encontrando entre fumadores un perfil lipídico más desfavorable, con nivel superior de colesterol total, colesterol LDL y una concentración inferior de colesterol HDL.

3. La media de presión arterial sistólica ha disminuido de forma significativa a lo largo de los años de seguimiento, siendo en la actualidad el número de probandos con sistólica normal algo más del doble que hace 15 años. En todo caso en ambas situaciones la media de presión sistólica se encuentra en situación de prehipertensión.

4. La media de presión arterial diastólica, aunque ha aumentado a lo largo del seguimiento, no lo ha hecho de forma significativa, encontrándose en ambos momentos del estudio dentro de los límites normales.

5. El aumento de peso a lo largo del seguimiento ha sido superior al que teóricamente hubiera correspondido en este grupo de edad, con lo que del mínimo porcentaje de sobrepeso al inicio, se pasa a un porcentaje de sobrepeso superior a la mitad de la muestra estudiada al final del seguimiento.

6. El perfil lipídico y apoproteico ha empeorado a lo largo del seguimiento aunque hasta el momento ninguno de los valores (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteínas A y B) alcanza niveles patológicos.

7. La evolución a lo largo del seguimiento del peso, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y apolipoproteína B ha seguido una asociación lineal, siendo las variaciones del peso, colesterol total y colesterol LDL explicables en más de un 30% por la cifra de dichas variables al inicio del seguimiento.

8. El aumento de peso y de índice de masa corporal se correlacionan positivamente con las cifras de triglicéridos, apolipoproteína B y presiones arteriales, y de forma negativa con la concentración de colesterol HDL.

9. El análisis multivariante indica que un 43% de la variación del colesterol total y un 43,9% de la variación del colesterol LDL son explicados por el cambio del índice de masa corporal a lo largo del seguimiento y la concentración de colesterol total y triglicéridos al inicio del seguimiento.

10. Según el análisis multivariante se puede decir que casi un 25% de la variación del colesterol HDL se explica por el cambio en el índice de masa corporal, así como por las cifras de colesterol total y colesterol HDL al inicio del seguimiento.

11. También el análisis multivariante explica la variación de la concentración de triglicéridos, en este caso en un 22%, por el cambio del índice de masa corporal, así como por las cifras iniciales de colesterol total, triglicéridos y presión arterial diastólica.

12. En relación con antecedentes familiares, la media de colesterol total y colesterol LDL es significativamente superior entre los sujetos con antecedentes familiares de hipercolesterolemia. Además la media de colesterol LDL es significativamente superior en los sujetos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

13. La predicción del riesgo de enfermedad coronaria estimado en los sujetos a los 60 años (siguiendo criterios aplicados a la cohorte de Framingham) nos permite suponer que un 7% de los sujetos tendrán riesgo alto a los 60 años de edad.

Bibliografía

-
- ¹ Murray CJL, López AL. *Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2020*. En: Murray CJL, López AL, eds. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Harvard University Press, Boston, 1996; 325-395
- ² *Magnitud del problema en España*. En: *Control de la Colesterolemia en España, 2000*. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000; 1:13-16
- ³ Medrano MJ, Almazán J, Sierra MJ y cols. *Situación epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas (I): mortalidad y morbilidad*. Bol Epidemiol Semanal 1998; 6:149-156
- ⁴ Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. *Mortalidad por cardiopatía isquémica en España*. En: *Cardiología Preventiva, 2000*; 1:1-7
- ⁵ Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. *The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Task Force on the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe*. Eur Heart J 1997; 18:1231-1248
- ⁶ Balaguer Vintró I. *Estrategias en el control de los factores de riesgo coronario en la prevención primaria y secundaria*. Rev Esp Cardiol 1998; 51(supl 6):30-35
- ⁷ Ordovás JM, Carmena R. *Factores de riesgo cardiovascular. Lípidos plasmáticos y riesgo coronario*. En: *Hiperlipemias. Clínica y Tratamiento 1999*; 12:173-193
- ⁸ Villar Alvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J y cols. *Recomendaciones preventivas cardiovasculares: aplicaciones prácticas del riesgo cardiovascular*. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. Aten Primaria 1999; 24 (supl 1):66-75
- ⁹ 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
- ¹⁰ *Prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares*. Control de la colesterolemia en España, 2000. Ministerio de Sanidad y Consumo 2000; 2:17-43
- ¹¹ López Miranda J, Ordovás JM, Pérez Jiménez F. *Interacción genes–dieta como determinante de las concentraciones plasmáticas de colesterol*. Med Clin (Barc) 1998; 111:546-551
- ¹² McGill HC, Arias-Stella J, Carbonell LM et al. *General findings of the International Atherosclerosis Project*. Lab Invest 1968; 498-502
- ¹³ Syme SL, Marmot MG, Kagan H et al. *Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: introduction*. Am J Epidemiol 1975; 102:477-480
- ¹⁴ Keys A, Anderson JT, Grande F. *Serum cholesterol response to changes in the diet II. The effect of cholesterol in the diet*. Metabolism 1965; 14:729-765
- ¹⁵ Carmena R, Ordovás JM. *Tratamiento dietético de las hiperlipoproteinemias*. En: *Hiperlipemias. Clínica y tratamiento*. Carmena R (Ed.). DOYMA, Barcelona 1999; 14:203-15

- ¹⁶ Pérez F, Garcés C, López J y cols. *La dieta mediterránea como modelo nutricional para la prevención de las enfermedades cardiovasculares*. En: *Cardiología Preventiva*. Ed: Ignacio Plaza Pérez. 2000; 15:179-195
- ¹⁷ Grundy SM, Denke MA. *Dietary influences on serum lipids and lipoproteins*. *J Lipid Res* 1990; 31(7):1149-72
- ¹⁸ Plaza Pérez I. *La dislipemia como factor de riesgo: clasificación y diagnóstico*. En: *Cardiología preventiva*. Ed: Ignacio Plaza Pérez. 2000; 7:59-74
- ¹⁹ Stein O, Stein Y. *Atheroprotective mechanisms of HDL*. *Atherosclerosis* 1999; 144:285-301
- ²⁰ Libby P, Schoenbeck U, Mach F et al. *Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization*. *Am J Med* 1998; 104(2A):14S-18S
- ²¹ Llorente V, Badimon L. *Bases celulares y moleculares de la acumulación de colesterol en la pared vascular y su contribución a la progresión de la lesión aterosclerótica*. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51:663-641
- ²² Wald NJ, Law M, Watt HC et al. *Apolipoproteins and ischemic heart disease: implications for screening*. *Lancet* 1994; 343:75-79
- ²³ Gerdes LU, Klausen IC, Sihm I et al. *Polipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world*. *Genet Epidemiol* 1992; 9:155-67
- ²⁴ Anitshchow ND. *Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose*. *Beitr Pathol Anat* 1913; 56:379-404
- ²⁵ Kannel WB, Castelli WP, Gordon T et al. *Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease*. *Ann Intern Med* 1971; 74:1-12
- ²⁶ Multiple Risk Intervention Trial Group. *Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results*. *JAMA* 1982; 248:1465-1475
- ²⁷ Rose G, Shipley M. *Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 years results of Whitehall Study*. *BMJ* 1986; 293:306-307
- ²⁸ Garcés C, Alvarez Sala LA, de Oya M. *Colesterol y enfermedad cardiovascular*. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2001; 13(1):23-27
- ²⁹ Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. *The diet and 15-years death rate in the Seven Countries study*. *Am J Epidemiol* 1986; 124:903-915
- ³⁰ Assmann G, Cullen P, Schulte H. *The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years*. *Eur Heart J* 1998; 19(Supl A):2-11
- ³¹ Wilson PWF. *High density lipoprotein, low density lipoprotein and coronary heart disease*. *Am J Cardiol* 1990; 66:7A-10A
- ³² Mata López P, Alonso Karlezi R, Mata Pariente N. *Arteriosclerosis. Factores de riesgo e implicaciones en la calidad de vida*. *Medicine* 2001; 42:2217-2222
- ³³ Stein JH, Rosenson RS. *Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease*. *Arch Intern Med* 1997; 157:1170-1176

- ³⁴ Lehtinen S, Lehtimäki T, Sisto T et al. *Apolipoprotein E polymorphism, serum lipids, myocardial infarction and severity of angiographically verified coronary artery disease in men and women*. *Atherosclerosis* 1995; 114:83-91
- ³⁵ Wang XL, McCredie RM, Wilcken DE. *Polymorphisms of the apolipoprotein E and severity of coronary artery disease defined by angiography*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1030-34
- ³⁶ Wilson PW, Myers RH, Larson MG et al. *Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring study*. *JAMA* 1994; 272:1666-71
- ³⁷ Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group*. *N Engl J Med* 1995; 333(20):1301-7
- ³⁸ *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. *Lancet* 1994; 344:1383-1389
- ³⁹ Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998; 279:1615-1622
- ⁴⁰ Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators*. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009
- ⁴¹ Pitt B, Waters D, Brown WV et al. *Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus revascularization Treatment Investigators*. *N Engl J Med* 1999; 341:70-76
- ⁴² Mostaza JM, Peña R, Lahoz C. *Factores de riesgo cardiovascular*. *Clin e Invest Arteriosclerosis* 2001; 13(1):5-14
- ⁴³ Gotto AM Jr, MD, Dphil. *Alteraciones en los lípidos y lipoproteínas*. *Primer de Cardiología Preventiva*; 83-101
- ⁴⁴ Reaven GM. *Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition*. *Annu Rev Med* 1993; 44:121-31
- ⁴⁵ Assmann G, Schulte H. *Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study*. *Am J Cardiol* 1992; 70(7):733-7
- ⁴⁶ Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P et al. *Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study*. *Circulation* 1998; 97(11):1029-36
- ⁴⁷ Hokanson JE, Austin MA. *Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies*. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(2):213-9
- ⁴⁸ Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. *Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease in the Helsinki Heart Study: implications for treatment*. *Circulation* 1992; 85:37-45
- ⁴⁹ Ruiz Rejón F, Taboada Taboada M. *La diabetes como factor de riesgo cardiovascular*. En: *Diabetes y enfermedad cardiovascular*. Ed: Palma Gámiz JL, González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Salvador Rodríguez J. 2003; 4:26-33

- ⁵⁰ Clark ChM. *How Should we respond to the worldwide diabetes epidemic?* Diabetes Care 1998; 21:475
- ⁵¹ González Santos P, González Alegre T. *La diabetes mellitus, una situación de riesgo cardiovascular muy especial e implicaciones terapéuticas.* Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, 2001; 13(1):62-67
- ⁵² The 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 1997; 20:1183-1197
- ⁵³ García Almagro FJ, López-Falop R, Pinar Bermúdez E y cols. *Etiología de la arterioesclerosis.* Medicine 2001; 43:2274-2280
- ⁵⁴ Pyörala M, Miettinen H, Laakso M y cols. *La hiperinsulinemia predice el riesgo de enfermedad coronaria en varones sanos de mediana edad.* Circulation (ed. esp.) 1998; 5:17-23
- ⁵⁵ Lindberg O, Tilvis RS, Strandberg TE et al. *Elevated fasting plasma insulin in a general aged population: an innocent companion of cardiovascular diseases.* J Am Geriatr Soc 1997; 45:407-412
- ⁵⁶ Ferreira IJ, Casasnovas JA. *La diabetes como factor de riesgo cardiovascular.* En: Cardiología Preventiva 2000; 14:167-178
- ⁵⁷ Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY et al. *Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe.* Int J Epidemiol 1998; 27(6):976-83
- ⁵⁸ Sobel BE. *Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist's view.* Am J Cardiol 1999;84:37J-41J
- ⁵⁹ Kannel WB, McGree DL. *Diabetes and cardiovascular disease.* The Framingham Study. JAMA 1979; 241:2035-2038
- ⁶⁰ American Diabetes Association. *Management of dyslipidemia in adults with diabetes: Clinical Practice Recommendations 2001.* Diabetes Care. 2001; 24 (suppl):S58-S61
- ⁶¹ Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.* N Engl J Med, 1998 Jul 23; 339(4):229-34
- ⁶² UK Prospective Diabetes Study group. *Intensive blood glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 339).* Lancet 1998; 352 (9131): 837-853
- ⁶³ Pyörala K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. *Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* Diabetes Care 1997; 20(4):614-20
- ⁶⁴ *Mortality after 16 years for participants randomized to the Multiple Risk Factor Intervention Trial.* Circulation 1996; 94:946-951
- ⁶⁵ Stamler J, Stamler R, Neaton JD. *Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk.* Arch Intern Med 1993; 153: 598-615
- ⁶⁶ Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI).* Arch Intern Med 1997; 157:2413-2446

- ⁶⁷Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report*. JAMA 2003 May 21; 289(19):2560-71
- ⁶⁸ Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM et al. *Update coronary risk profile*. Circulation 1991;83: 357-363
- ⁶⁹ Bona KH, Thelle DS. *Association between blood pressure and serum lipids in population*. The Tromso Study. Circulation 1991; 83:1305-1313
- ⁷⁰ Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F et al. *Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man*. Metabolism 1981; 30:165-171
- ⁷¹ Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP et al. *Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study*. Arch Intern Med 1996; 156:1994-2001
- ⁷² Cía Gómez P, Mozota Duarte, Cía Blasco y cols. *Alteraciones metabólicas en la hipertensión arterial esencial*. Hipertensión 1998; 15:38-48
- ⁷³ Hamet P, Pausova Z, Adarichev V et al. *Hypertension: genes and environment*. J Hypertension 1998; 16:397-418
- ⁷⁴ Beilin BJ. *Dietary fatty acids and blood pressure*. En: Sinclair A, Gibson R, eds. *Essential fatty acids and eicosanoids*. Compagne, Illinois: AOCS Books, 1992; 334-338
- ⁷⁵ Robertson DA, Heagerty A, Ollerenshaw JD et al. *Linolenic and supplementation, membrane lipids and sodium transport in normotensive humans*. J Hum Hypertens 1989; 3:117-123
- ⁷⁶ Cía Gómez P, Martínez Berganza A, Cía Blasco P y cols. *Hipertensión arterial y metabolismo lipídico*. An Med Intern 1999; 16:315-320
- ⁷⁷ Elliot P, Stamler J, Nichols R et al. *INTERSALT revisited: further analysis of 24-hour excretion and blood pressure within and across populations*. Br Med 1996; 312:1249-1253
- ⁷⁸ Armario García P, Hernández Del Rey R. *Determinantes ambientales de la hipertensión*. Epidemiología de la hipertensión 1999; 37-62
- ⁷⁹ Kuroda S, Uzu T, Fujii T et al. *Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension*. J Hum Hypertens 1999; 13(4):257-62
- ⁸⁰ Bell JP, Mosfer SI, Lang D. *Vitamin C and quinapril abrogate LVH and endothelial dysfunction in aortic-banded guinea pigs*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;281(4):H1704-10
- ⁸¹ Santos BM, Goncalves RM, Silva AA. *Influence of physical exercise and sodium intake on arterial pressure and cardiac hypertrophy in rats*. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 1999; 54(4):111-4
- ⁸² Di Nicolantonio R, Silvapulle MJ, Spargo S. *High salt diet decreases longevity in the spontaneously hypertensive rat*. Clin Exp Pharmacol Physiol 1988; 15(4):357-9
- ⁸³ Szilagyí JE. *Psychosocial stress elevates blood pressure via an opioid dependent mechanism in normotensive rats*. Clin Exp Hypertens A 1991; 13(8):1383-94
- ⁸⁴ Kannel WB. *Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment*. JAMA 1996; 275:1571-1576

- ⁸⁵ O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ et al. *Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians.* *Circulation* 1997; 95(5):1132-7
- ⁸⁶ Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH et al. *Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study.* *Arch Intern Med* 2001; 161(9):1183-92
- ⁸⁷ Mac Mahon Stephen, Peto Richard, Cutler Jeffrey 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
- ⁸⁸ Wannamethee SG, Shaper AG, Durrington PN et al. *Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome.* *Hypertens* 1998 Nov; 12(11):735
- ⁸⁹ Armario García P, Hernández del Rey R, Gasulla Roso JM y cols. *Obesidad e hipertensión arterial. Estudio trasversal de prevalencia en la población de L'Hospitalet de Llobregat.* *Rev Clin Esp* 1990; 187:223-228
- ⁹⁰ Wolf HK, Tuomiletho J, Kuulasmaa K et al. *Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA Project.* *J Hum Hypertens* 1997; 11:733-742
- ⁹¹ Olaf Simpson F. *Blood pressure and sodium intake.* In: Laragh JH, Brenner BM: *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*, Second edition, Raven Press Ltd, New York, 1995; 273-281
- ⁹² Agewall S, Wikstrand J, Ljungman et al. *Does microalbuminuria predict cardiovascular events in nondiabetic men with treated hypertension? Risk Factor Intervention Study Group.* *Am J Hypertens* 1995; 8(4 Pt 1):337-42
- ⁹³ Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A et al. *Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension.* *Kidney Int Suppl* 1997; 63:S163-5
- ⁹⁴ Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M et al. *Urinary albumin excretion-a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men.* *Am J Hypertens* 1996; 9(8):770-8
- ⁹⁵ Party Working. *Ensayo del Medical Research Council sobre el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos de edad avanzada: resultados principales.* *BMJ Edición española* 1993; 6:25-40
- ⁹⁶ Collins Rory, Peto Richard, Mac Mahon Stephen et al. *Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context.* *Lancet* 1990; 335:827-38
- ⁹⁷ SHEP Cooperative Research Group. *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension.* *JAMA* 1991; 24:3255-3264
- ⁹⁸ Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. *Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study.* *Lancet* 2000; 356(9227):359-65
- ⁹⁹ Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. *Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT).* *Lancet* 2000; 356(9227):366-72

- ¹⁰⁰ Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for patients with isolated systolic hypertension*. The Lancet 1997; 350:757-64
- ¹⁰¹ Rosei EA, Dal Palu, Leonetti G et al. *Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study*. J Hypertens 1997; 15:1337-1344
- ¹⁰² Dahlof B, Hansson L, Lindholm LH et al. *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992*. Clin Exp Hypertens 1993; 15(6):925-39
- ¹⁰³ Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial*. Lancet 1999; 353(9153):611-6
- ¹⁰⁴ Turner RC. *UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. BMJ 1998; 317:703-13
- ¹⁰⁵ Kostis JB, Espeland MA, Appel L et al. *Does withdrawal of antihypertensive medication increase the risk of cardiovascular events? Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE) Cooperative Research Group*. Am J Cardiol 1998; 82(12):1501-8
- ¹⁰⁶ The trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the trials of Hypertension Prevention, Phase I*. JAMA 1992; 267:1213-1220
- ¹⁰⁷ Fagerberg B, Wikstrand J, Berglund G et al. *Mortality rates in treated hypertensive men with additional risk factors are high but can be reduced: a randomized intervention study*. Am J Hypertens 1998; 11(1 Pt 1):14-22
- ¹⁰⁸ Agewall S, Wikstrand J, Dahlof CA et al. *Randomized study of quality of life during multiple risk factor intervention in treated hypertensive men at high cardiovascular risk*. J Hypertens 1995; 13(12 Pt 1):1471-7
- ¹⁰⁹ Reid CM, Maher T, Jennings GL et al. *Heart Project Steering Committee. Substituting lifestyle management for pharmacological control of blood pressure: a pilot study in Australian general practice*. Blood Press 2000; 9(5):267-74
- ¹¹⁰ US Department of Health and Human Services: *The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease: A Report of the Surgeon General*. DHHS publication No. (PHS) 84-50204, Washington, DC, Office on Smoking and Health, US Government Printing Office, 1983
- ¹¹¹ Rival J, Riddle JM, Stein PD. *Effects of chronic smoking on platelet function*. Thromb Res 1987; 45:75-85
- ¹¹² Richard W. St. Clair. *Biología de la aterosclerosis*. En: Primer de Cardiología Preventiva;9-18
- ¹¹³ PDAY Research Group: *Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentration and smoking: A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group*. JAMA 1990; 264:3018-3024
- ¹¹⁴ Fortmann SP, Haskell mWL, William PT. *Changes in plasma high density lipoprotein cholesterol after changes in cigarette use*. Am J Epidemiol 1986; 124:706-710

- ¹¹⁵ Mangas A, Biedma D, Macías A y cols. *El tabaco como factor de riesgo cardiovascular. Medidas terapéuticas*. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis 2001; 13(supl 1):122-128
- ¹¹⁶ Richard C. Pasternak. *Espectro de factores de riesgo para la arteriopatía coronaria*. En: Riesgo cardiovascular. Valentín Fuster, Thomas A. Pearson, 1999; 29-51
- ¹¹⁷ Jover E. *Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia*. En: Enfermedades cardiovasculares, nutrición genética y epidemiología, 2000; 1:5-28
- ¹¹⁸ Doll R, Peto R, Wheatly K et al. *Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors*. BMJ 1994; 309 (6959):901-11
- ¹¹⁹ Chen ZM, Xu Z, Collins R et al. *Early health effects of emerging tobacco epidemic in China. A 16-year prospective study*. JAMA 1997; 278:1500-1504
- ¹²⁰ Kannel W, Higgins M. *Smoking and Hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies*. J Hypertension 1990; 8:S3-S8
- ¹²¹ He J, Vupputuri S, Allen K et al. *Passive smoking and the risk of coronary heart disease. A meta-analysis of epidemiologic studies*. N Engl J Med 1999; 340:920-926
- ¹²² US Department of Health and Human Services. *The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General*. US Department Health Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Office on Smoking and Health. DHHS Publication 1990, n^a (CDC) 90:8416
- ¹²³ Cavender JB, Rogers WJ, Fisher LD. *Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomised to medical or surgical therapy in the coronary artery surgery study (CASS): a 10-year-follow-up*. J Am Coll Cardiol 1992; 20:287-294
- ¹²⁴ Caroline M., Fichtenberg, M.S., and Stanton A. Glantz, PH.D. *Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease*. N Engl J Med 2000; 343:1772-1777
- ¹²⁵ Multiple Risk Factor Intervention Trial Research group. *Mortality rates after 10,5 years for participants in the Multiple Risk Intervention Trial*. JAMA 1990; 263:1795-1801
- ¹²⁶ J. Millán, LA Alvarez-Sala, M Duffort y cols. *Nutrición y dislipidemia*. En: Enfermedades cardiovasculares. Nutrición, genética y epidemiología. Fundación Jiménez Díaz y Universidad Autónoma de Madrid; 170-178
- ¹²⁷ Kortelainen ML, Sarkioja T. University of Oulu, Department of Forensic Medicine, Finland. *Visceral fat and coronary pathology in male adolescents*. Int J Obes Relat Metab Disord 2001 Feb; 25(2):228-32
- ¹²⁸ Patricia J Elmer. *Obesidad y enfermedad cardiovascular: enfoques prácticos para reducir el peso en la práctica clínica*. En: Primer de cardiología preventiva. American Heart Association; 142-153
- ¹²⁹ *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in adults—The evidence Report*. National Institutes of Health. Obes Res 1998;6 Suppl 2:51S-209S
- ¹³⁰ Carroll JF, Dwyer TM, Grady AW et al. *Hypertension, cardiac hypertrophy, and neurohumoral activity in a new animal model of obesity*. Am J Physiol 1996; 271(1 Pt 2):H373-8
- ¹³¹ Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL et al. *Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity*. Hypertension 2000; 35(4):1009-15

- ¹³² Pekkarinen T, Takala I, Mustajoki P. *Weight loss with very-low-calorie diet and cardiovascular risk factors in moderately obese women: one-year follow-up study including ambulatory blood pressure monitoring.* Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22(7):661-6
- ¹³³ Kronenberg F, Pereira MA, Schmitz MK et al. *Influence of leisure time physical activity and television watching on atherosclerosis risk factors in the NHLBI Family Heart Study.* Atherosclerosis 2000; 153(2):433-43
- ¹³⁴ Schulte H, von Eckardstein A, Cullen P et al. *Obesity and cardiovascular risk.* Herz, 2001 26(3):170-7
- ¹³⁵ Han TS, Richmond P, Avenell A et al. *Waist circumference reduction and cardiovascular benefits during weight loss in women.* Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21(2):127-34
- ¹³⁶ Molarius A, Seidell JC, Sans S et al. *Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project.* J Clin Epidemiol 1999; 52(12):1213-24
- ¹³⁷ Jones DW, Miller ME, Wofford MR et al. *The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study.* Am J Hypertens 1999; 12(12 Pt 1-2):1175-80
- ¹³⁸ Ross R, Dagnone D, Jones PJ et al. *Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med 2000; 133(2):92-103
- ¹³⁹ Brochu M, Poehlman ET, Savage P et al. *Coronary risk profiles in men with coronary artery disease: effects of body composition, fat distribution, age and fitness.* Coron Artery Dis 2000; 11(2):137-44
- ¹⁴⁰ Wilmore JH, Despres JP, Stanforth PR et al. *Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study.* Am J Clin Nutr 1999; 70(3):346-52
- ¹⁴¹ Anand SS, Yusuf S, Jacobs R et al. *Risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease among Aboriginal people in Canada: the Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples (SHARE-AP).* Lancet 2001; 358(9288):1147-53
- ¹⁴² Lindgarde F. *The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study.* J Intern Med 2000; 248(3):245-54
- ¹⁴³ Fox AA, Thompson JL, Butterfield GE et al. *Effects of diet and exercise on common cardiovascular disease risk factors in moderately obese older women.* Am J Clin Nutr 1996; 63(2):225-33
- ¹⁴⁴ Entrala A. *Medidas generales en prevención primaria y secundaria de episodios cardiovasculares. Importancia del ejercicio físico y la dieta.* Clin Invest Arteriosclerosis 2001; 13(1):53-56
- ¹⁴⁵ De Baker G, Graham I, Poole-Wilson P y cols. *Prevención de la enfermedad coronaria en la práctica clínica. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) y Sociedad Europea de Hipertensión (ESH).* Rev Esp Cardiol 1995; 48:773-780
- ¹⁴⁶ Velasco JA, Cosín J, Maroto JM y cols. *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca.* Rev Esp Cardiol 2000; 53:1095-1120

- ¹⁴⁷ Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E et al. *Physical fitness as a predictor of mortality in healthy middle-aged Norwegian men.* N Engl J Med 1993; 328(8):553-557
- ¹⁴⁸ Paffenbarger R Jr. , Hyde RT, Wing A et al. *The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men.* N Engl J Med 1993; 328(8):538-545
- ¹⁴⁹ Blair SN, Kohl HW, Barlow CE. *Physical activity, physical fitness, and all-cause mortality in women: do women need to be active?* J Am Coll Nutr 1993; 12(4):368-71
- ¹⁵⁰ Blair SN, Kohl HW III, Paffenbarger RS Jr et al. *Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women.* JAMA 1989; 262:2395-2401
- ¹⁵¹ Rosengren A, Willhemsén L. *Physical activity protects against coronary death and death from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg.* Ann Epidemiol 1997; 7:69-75
- ¹⁵² Blair SN, Brodney S. *Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues.* Med Sci Sports Exerc 1999; 31(11 Suppl):S646-62
- ¹⁵³ Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ et al. *Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial.* JAMA 1999; 281(4):335-40
- ¹⁵⁴ O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S et al. *An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction.* Circulation 1989; 80:234-244
- ¹⁵⁵ Moore RD, Pearson TA. *Moderate alcohol consumption and coronary artery disease.* Medicine (Baltimore) 1986; 65:242-67
- ¹⁵⁶ Langer RD, Criqui MH, Reed DM. *Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease.* Circulation 1992; 85:910-5
- ¹⁵⁷ Malmendier CL, Delacroix C. *Effect of alcohol intake on high and low lipoprotein metabolism in healthy volunteers.* Clin Chim Acta 1985; 152:281-8
- ¹⁵⁸ Laug WE. *Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells.* JAMA, 1983; 250:272-274
- ¹⁵⁹ De Whalley CV, Raskin SM, Hoult JRS et al. *Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins.* Biochem Pharmacol 1990; 39:1743-9
- ¹⁶⁰ Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. *Inhibition of human LDL oxidation by Resveratrol.* Lancet 1993; 341:1103-4
- ¹⁶¹ Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. *Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low density lipoprotein to lipid peroxidation.* Am J Clin Nutr 1995; 61:549-54
- ¹⁶² Caldú P, Hurtado I, Fiol C et al. *White wine reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation.* Am J Clin Nutr 1996; 63:403-4
- ¹⁶³ Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB et al. *Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data.* N Engl J Med 1977; 296(21):1194-1200
- ¹⁶⁴ Morales MD, Maroto JM, De Pablo MC y cols. *Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial.* En: Palma JL, Alegría E, De Lombera F, eds. Hipertensión y

Cardiopatía Hipertensiva. Actualización y recomendaciones del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la SEC. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1996; 147-152

- ¹⁶⁵ Lang C. *Effects of alcohol on cardiac function*. Ann Intern Med 1985; 102:742-50
- ¹⁶⁶ Friedman LA, Kimball AW. *Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham*. Am J Epidemiol 1986; 124:481-9
- ¹⁶⁷ Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. *Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, exdrinkers and nondrinkers*. Am J Cardiol 1990; 66(17):1237-1242
- ¹⁶⁸ Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. *Alcohol and mortality. A ten-year Kaiser-Permanente experience*. Ann Intern Med 1981; 95(2):139-145
- ¹⁶⁹ Rimm EB, Giovannucci EL, Willet WC et al. *Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men*. Lancet 1991; 338:464-8
- ¹⁷⁰ St. Leger AS, Cochrane AL, Moore F. *Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine*. Lancet 1979; 1:1017-20
- ¹⁷¹ Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI et al. *Mortality associated with moderate intakes of wine, beer or spirits*. BMJ 1995; 310:1165-9
- ¹⁷² Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. *Alcohol and mortality*. Ann Intern Med 1992; 117:646-54
- ¹⁷³ Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. *Red wine, white wine, liquor, beer, and risk of coronary artery disease hospitalization*. Am J Cardiol 1997; 80:416-20
- ¹⁷⁴ Rimm EB, Katan MB, Ascherio A et al. *Relation between intake of flavonoids and risk of coronary heart disease in male health professionals*. Ann Intern Med 1996; 125:384-389
- ¹⁷⁵ Yochum L, Kushi LH, Meyer K et al. *Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women*. Am J Epidemiol 1999; 149:943-949
- ¹⁷⁶ Lahoz C, Peña R, Mostaza JM. *Antioxidantes y enfermedad cardiovascular*. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis 2001; 13 (Supl 1):77-82
- ¹⁷⁷ Castelli WP, Doyle JT, Gordon T et al. *Alcohol and blood lipids. The Cooperative Phenotyping Study*. Lancet 1997; 2:153-5
- ¹⁷⁸ Gaziano JM, Buring JE, Breslow et al. *Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction*. N Eng J Med 1994; 330 (17):1241-2
- ¹⁷⁹ Valimaki M, Taskinen MR, Ylikari R et al. *Comparison of the effects of two different doses of alcohol on serum lipoproteins, HDL-subfractions and lipoproteins A-I and A-II: a controlled study*. Eur J Clin Invest 1988; 18(5):472-480
- ¹⁸⁰ Scheneider J, Liesenfeld A, Mordasini R et al. *Lipoprotein factions, lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase during short-term and long-term uptake of ethanol in healthy subjects*. Atherosclerosis 1985; 57:281-291
- ¹⁸¹ Contaldo FD, D'Arrigo E, Caradente V et al. *Short-terms effects of moderate alcohol consumption on lipid metabolism and energy balance in normal men*. Metabolism 1989; 38:166-71

- ¹⁸² Superko HD. *Effects of acute and chronic alcohol consumption on postprandial lipemia in healthy normothrygliceridemic men.* Am J Cardiol 1992; 69:701-704
- ¹⁸³ Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F et al. *Effects of moderate alcohol consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers.* Eur J Clin Nutr 1996; 50(4):209-213
- ¹⁸⁴ Dimmitt SB, Rakic V, Puddey IB et al. *The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors: a controlled trial.* Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9:39-45
- ¹⁸⁵ Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittlemen MA et al. *Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men.* N Engl Med 2003; 348:109-118
- ¹⁸⁶ Aleman G, Tovar AR, Torres N. *Homocysteine metabolism and risk of cardiovascular diseases: importance of the nutritional status on folic acid, vitamins B6 and B12.* Rev Invest Clin 2001; 53(2):141-151
- ¹⁸⁷ Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Guallar P y cols. *Factores de riesgo cardiovascular clásicos y "emergentes": implicaciones para la investigación y la prevención.* Clínica e Investigación en Arteriosclerosis 2001; 13(1):15-22
- ¹⁸⁸ Verhoef P, Meleady R, Daly LE et al. *Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease; effects of gender and menopausal status.* European COMAC Group. Eur Heart J 1999; 20:1234-44
- ¹⁸⁹ De Bree A, Verschuren WM, Blom HJ et al. *Coronary heart disease mortality, plasma homocysteine and B-vitamins: a prospective study.* Atherosclerosis 2003; 166(2):369-77
- ¹⁹⁰ Siri PW, Verhoef P, Kok FJ. *Vitamins B6, B12, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis.* J Am Coll Nutr 1998; 17(5):435-41
- ¹⁹¹ Chacko KA. *Plasma homocysteine levels in patients with coronary heart disease.* Indian Heart J 1998; 50(3):295-9
- ¹⁹² Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. *Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project.* JAMA 1997; 277(22):1775-81
- ¹⁹³ Welch GN, Loscalzo J. *Homocysteine and atherothrombosis.* N Engl J Med 1998; 338:1042-1050
- ¹⁹⁴ Verloef P, Hennekens CH, Malinov MR et al. *A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke.* Stroke 1994; 25:1924-1930
- ¹⁹⁵ Knekt P, Reunanen A, Alfthan G et al. *Hyperhomocystinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease?* Arch Intern Med 2001; 161(13):1589-94
- ¹⁹⁶ Robin Fox, FRCP. *Estatinas: ¿la nueva aspirina?* Circulation, 2001; 104:e9051
- ¹⁹⁷ Carmena, R. *Hiperlipoproteinemias: concepto y clasificación.* En: Hiperlipemias. Clínica y tratamiento, 1999; 2:33-39
- ¹⁹⁸ Balaguer Vintó I, Tomàs i Abadal LI. *Estrategias en la prevención cardiovascular de la cardiopatía coronaria.* En: Cardiología Preventiva. Ed: Ignacio Plaza Pérez, 2000; 6:49-58
- ¹⁹⁹ Serra- Majem L, Ribas L, Lloveras G, Salleras L. *Changing patterns of fat consumption in Spain.* Eur J Clin Nutr 1993; 47(supl 1):13-20

- ²⁰⁰ Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Graciani MA, Hernández Vecino R y cols. *El consumo de alimentos y nutrientes en España en el período 1940-1988. Análisis de consistencia con la dieta mediterránea*. Med Clin (Barc) 1996; 106:161-168
- ²⁰¹ Banegas Banegas JR, Villar Alvarez F, Pérez de Andrés C y cols. *Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años*. Rev San Hig Pub 1993; 67:419-445
- ²⁰² Tomas-Abadal L, Varas-Lorenzo C, Bernades-Bernat E et al. *Coronary risk factors and 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population*. Eur Heart J 1994; 15:1028-1036
- ²⁰³ The ERICA Research group. *The CDH risk-map of Europe. The 1st report of the WHO Eric project*. Eur Heart J 1988; 9(Supl I):1-36
- ²⁰⁴ Tomàs i Abadal LI, Varas Lorenzo C, Pérez I y cols. *Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa*. Rev Esp Cardiol, 2001; 54:1143-1554
- ²⁰⁵ Grupo de Trabajo del INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo). *Factores de riesgo cardiovascular en la población laboral española*. Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la SEC
- ²⁰⁶ Harris MI, Flegal KM, Cowie CC. *Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults*. Diabetes Care 1998; 21:518-524
- ²⁰⁷ Zimmet PZ, Alberti KGMM. *The changing face of macrovascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress*. Lancet 1997; 350:S11-S14
- ²⁰⁸ Hypertension control. *Report of a WHO Expert Committee*. WHO Technical Report Series 862. Geneva. World Health Organization. 1996
- ²⁰⁹ Vallbona C, Pardell H. *La hipertensión, enfermedad comunitaria*. Tratado de hipertensión. 2ª ed Madrid. Fundación para el Estudio de la Enfermedades Cardiovasculares 1993;9-26
- ²¹⁰ Cía P, Martínez Rodés P, Poncel A y cols. *Prevalencia de hipertensión arterial en Aragón*. Hipertensión 1990; 7:59-65
- ²¹¹ National Health Survey. *Hypertension and hypertensive heart disease in adult, US 1960-1962*. Washington DC, US. Department on health, education and welfare. Vital and Health Statistics Series 11, nº13, US Government Printing Office, 1966
- ²¹² Stamler J, Stamler L, Riedlinger WF et al. *Hypertension screening of 1 million Americans*. Community hypertension evaluation clinic (CHEC) program, 1973 through 1975. J Amer Med Ass 1976; 235:2299
- ²¹³ Pardell H, Gasulla JM, Armario P y cols. *Prevalencia de la HTA en Hospitalet de Llobregat*. Med Clin 1983; 3:424-430
- ²¹⁴ Ramírez P, Moreno S, Abellán J y cols. *Prevalencia de la HTA y su distribución en la población murciana*. Med Clin 1984; 83:188-191
- ²¹⁵ Brotons C, Singh P, Nishio T y cols. *Blood pressure by age in childhood and adolescence: A review of 129 surveys worldwide*. Internat J Epidemiol 1989; 18:824-9
- ²¹⁶ Tresserras Gaju R, Pardell Alentá H. *Prevalencia y distribución. Detección, tratamiento y control*. Epidemiología de la hipertensión, Julio 1999;1:15-36

- ²¹⁷ Tate RB, Manfreda J, Kran AD et al. *Tracking of blood pressure over a 40 year period in the University of Manitoba Follow-up study, 1948-1988*. Am J Epidemiol 1995; 142: 946-954
- ²¹⁸ Plaza I, Muñoz MT, Otero R y cols. *Estudio de Fuenlabrada: tensión arterial en niños y adolescentes*. Rev Esp Cardiol 1989; 42:570-80
- ²¹⁹ Muñiz García J, Castro Beiras A. *Factores de riesgo cardiovascular en población adulta española*. En: Cardiología Preventiva. 2000;19-28
- ²²⁰ Bellido Casado J, Martín Escudero JC, Dueñas Laita A y cols. *Hábito tabáquico en una población general: descripción de la prevalencia, grado de consolidación y fase de abandono*. Archivos de Bronconeumología, 2001; 37:75-80
- ²²¹ Pooling Project Research Group: *Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the Pooling Project*. J Chronic Dis 1978; 31:201-306
- ²²² Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. *Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España*. Estudio RICARDIN II: valores de referencia. An Esp Pediatr 1995; 43:11-17
- ²²³ Barbagallo CM, Cavera G, Sapienza M et al. Department of Internal Medicine and Geriatrics, University of Palermo. *Prevalence of overweight and obesity in a rural southern Italy population and relationships with total and cardiovascular mortality; the Ventimiglia di Sicilia project*. Int J Obes Relat Metab Disord 2001 Feb; 25(2):185-90
- ²²⁴ Cinn S, Rona RJ. *Trends in weight-for-height and triceps skinfold thickness for English and Scottish children, 1972-1982 and 1982-1990*. Paediatr Perinat Epidemiol 1984; 8:90-106
- ²²⁵ Webwe LS, Wattigney WA, Srinivasan SR et al. *Obesity studies in Bogalusa*. Am J Med Sci 1995; 310:S53-61
- ²²⁶ Ernest N, Obarzanek E. *Child health and nutrition: Obesity and high blood cholesterol*. Prev Med 1994; 23:27-436
- ²²⁷ F. Repáraz, M. Chueca, R. Elcarte y cols. *Obesidad infantil en Navarra: evolución, tendencia y relación entre obesidad infantil y adulta*. Estudio PECNA.
- ²²⁸ Bernstein MS, Costanza MC, Morabia A. *Physical activity of human adults: a general population survey in Geneva*. Soz Praventivmed 2001; 46(1):49-59
- ²²⁹ National Institute on Alcohol Abuse and alcoholism: *Seventh Special Report to the US Congress on alcohol and Health from the Secretary of Health and Human Services, January 1990*. Rockville, Maryland, DHHS publication No. (ADM) 90-1656
- ²³⁰ Scafato E. *Alcohol as a part of regional, Italian and European healthcare plans. The rationale behind the goal-oriented, evidence-based preventive approach*. Alcológia, 2001; 13(1):3-10
- ²³¹ Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud, 1993
- ²³² Brotons Cuixart C, Ribera Solé A. *Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes españoles*. En: Cardiología preventiva. Ignacio Plaza Pérez, 2000; 4:29-38
- ²³³ McGill Hc Jr. *Morphologic development of the atherosclerosis plaque*. En: Lauer RM, Shekelle RB, editores. Childhood prevention of atherosclerosis and hypertension. Nueva York: Raven Press, 1980

- ²³⁴ McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. *Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam*. J Am Med Assoc 1971; 216:1185-1187
- ²³⁵ Russel V. Luepker. *Epidemiología de las enfermedades aterosclerosas en grupos de población*. En: Primer de cardiología preventiva;1-8
- ²³⁶ Strog JP, Guzmán MA. *Decrease in coronary atherosclerosis in New Orleans*. Lab Invest 1980; 43:297-301
- ²³⁷ Lauer M, Lee J, Clarke R. *Factors Affecting the Relationship Between Childhood and Adult Cholesterol Levels: The Muscatine Study*. Pediatrics 1988; 82:309-18
- ²³⁸ Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. *Cholesterol in childhood*. Pediatrics 1998; 101:141-147
- ²³⁹ Chu NF. Departments of Public Health and Community Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan. *Prevalence and trend of obesity among children in Taiwan- the Taipei Children Heart Study*. Int J Obes Relat Metab Disord 2001 Feb; 25(2):170-6
- ²⁴⁰ Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. *Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors*. Prev Cardiol 2002 Fall; 5(4):188-99
- ²⁴¹ Bütner J, Borth R, Boutwell JH et al. *Provisional recommendations on quality control in Clinical Chemistry*. Part 3. Calibration and control materials. Clin Chim Acta 1977; 75: 11-20
- ²⁴² Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Committee on reference values. *Recommendations concerning the collection of reference values in clinical chemistry*. Scan J Clin Lab Invest 1975; 35:1-44
- ²⁴³ Fabiani F. *Métodos recomendados para la determinación de lípidos en suero*. En: Manual de las Clínicas de Lípidos Españolas (Manual Práctico para el manejo del paciente hiperlipémico).SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis), Ed JARPYO, Barcelona 1992:25-32
- ²⁴⁴ Ter Welle HF, Baarscheer T, Fiolet JW. *Influence of free Glycerol on Enzymatic of Triglycerides*. Clin Chem 1984; 30:1102-1103
- ²⁴⁵ Allain CC, Poon LS, Chan CS et al. *Enzymatic determination of total cholesterol*. Clin Chem 1974; 20:472-475
- ²⁴⁶ Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H et al. *Direct Measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Serum with Polyethylene Glycol-Modified Enzymes and Sulfated α -Cyclodextrin*. Clin Chem 1995; 41:717-723
- ²⁴⁷ Friedewald WT, Levy RY, Fredrickson DS. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge*. Clin Chem 1972; 18:499-503.
- ²⁴⁸ Heymsfield SB, Wang Z, Visser M et al. *Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis*. Am J Clin Nutr 1996; 64:478S-84S
- ²⁴⁹ Núñez C, Gallagher D, Visser M et al. *Bioimpedance analysis: evaluation of le-to-leg system based on pressure contact footpad electrodes*. Med Sci Sports Exerc 1997; 29:524-31

- ²⁵⁰ Gil Chueca C. *Estudio descriptivo de la dieta de un colectivo de población juvenil y su relación con los parámetros lipídicos* (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, Julio 1993
- ²⁵¹ Hermosilla Cabrerizo T. *Evolución del perfil lipídico de una población juvenil durante tres años de seguimiento* (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, Julio 1990
- ²⁵² Crusells Canales MJ. *Intervención dietética mediante utilización de aceite de oliva en la dieta habitual de jóvenes: efectos sobre el perfil lipoproteico* (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, Junio 1995
- ²⁵³ Blasco E, Guallar E, Puzo J y cols. *Estudio AGEMZA: caracterización del hábito tabáquico mediante encuesta y determinación de carboxihemoglobina en sangre*. En: Rev Esp Cardiol 1989; 42 [supl 1]: 29-31
- ²⁵⁴ Casasnovas JA, Lapetra A, Puzo J, Pelegrin J y cols. *Estudio AGEMZA. Fase 1: acción del ejercicio sobre los lípidos*. Revista Española de Cardiología. Vol 42, Suplemento 2, 1989
- ²⁵⁵ Orden I, Puzo J, Gómez ME, Casanovas JA y cols. *Niveles de colesterol total y función tiroidea en jóvenes deportistas*. Química clínica 1988; 7(4):197
- ²⁵⁶ Puzo J, Casasnovas JA, Celma MT, y cols. *Patrón lipídico en una población juvenil sana*. En: An. Med. Intern. (Madrid), 1985, Vol II, nº5: 205-208
- ²⁵⁷ Pelegrin J, Casasnovas JA, Hermosilla T, Puzo J y cols. *¿Protege el ejercicio físico del descenso de HDLc en jóvenes fumadores?*. Revista Española de Cardiología. Vol 44, Suplemento 1, 1991
- ²⁵⁸ Puzo J, Casasnovas JA, Lapetra A, y cols. *Tabaquismo y lípidos. Estudio sobre una población juvenil, deportista y sana*. En: An Med Intern, Vol 5, Nº7, pp. 333-338, 1988
- ²⁵⁹ Hermosilla T, Puzo J, Casasnovas JA, Pelegrin y cols. *Aumento del colesterol sanguíneo en promociones sucesivas de jóvenes que ingresan en AGEMZA*. Clin Invest Arteriosclerosis, Vol 2, Supl 1, 1990
- ²⁶⁰ Casasnovas JA, Puzo J, Pelegrin J, Hermosilla T y cols. *Empeoramiento del perfil lipídico en la población juvenil española*. Revista Española de Cardiología. Vol 44, Suplemento 1, 1991
- ²⁶¹ Puzo J, Casasnovas JA, Pelegrin J, Lapetra A y cols. *Estudio AGEMZA: características hematológicas de jóvenes fumadores*. Clin Invest Aterosclerosis, Vol 1, Supl 1, 1989
- ²⁶² Gil C, Puzo J, Casasnovas JA, Garza F y cols. *Estudio AGEMZA. Calidad nutricional de la ingesta grasa*. Clín Invest Arteriosclerosis, Vol 4, Supl 4, 1992
- ²⁶³ Puzo J, Casasnovas JA, Hermosilla T, Bayod C y cols. *Comportamiento de las variables lipoproteicas tras dos años de permanencia en AGEMZA*. Clín Invest Arteriosclerosis, Vol 2, Supl 1, 1990
- ²⁶⁴ Lapetra A, Casasnovas JA, Puzo J, Garza F et al. *Tobacco smoking changes in lipid profile*. European Heart Journal. 1987; 8 (supl II):140
- ²⁶⁵ Casasnovas JA, Lapetra A, Puzo J, Pelegrin J et al. *Tobacco, Physical exercise and lipid profile*. En: European Heart Journal 1992; 13:440-445
- ²⁶⁶ Casasnovas JA, Hermosilla T, Pelegrin J, Puzo J, De Vicente J et al. *Does Physical exercise protect HDL cholesterol against tobacco?*. European Heart Journal 1991; 12 (suppl I):270

- 267 Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Guallar E et al. *Prevalence of undesirable cholesterol levels in a young, healthy population*. European Heart Journal. 1988, 5 (suppl I); 90
- 268 Casasnovas JA, Puzo J, Blasco E, Guallar E et al. *Lipid profile changes related to exercise training and weight*. European Heart Journal. 1988, 5 (suppl I):145
- 269 Casasnovas JA, De Vicente J, Puzo J, Giner a et al. *HDL-cholesterol decrease after 11 days of intense physical exercise*. European Heart Journal 1990; 11:179
- 270 Puzo J, Lapetra A, Garza F, Casasnovas JA. *Lipid Profile evolution in a controlled population when its physical activity habits changes*. European Heart Journal. 1987,(suppl II): 198
- 271 Swahn E. *The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective*. Eur Heart J Dec 1998; 19(12):1758-65
- 272 Puzo J, Casasnovas JA, Lapetra A y cols. *Estudio de los parámetros lipídicos de dos poblaciones juveniles con diferente actividad física*. En: Rev Clin Esp 1988; 182:124-126
- 273 Casasnovas Lenguas JA, Crusells Canales MJ, Pelegrin Díaz J y cols. *Cambios en el perfil lipídico de individuos jóvenes tras la sustitución del aceite de girasol de su dieta por aceite de oliva*. Rev esp Cardiol 1997; 50:843-850
- 274 Facchini FS, Hollenback CB, Jeppesen J et al. *Insulin resistance and cigarette smoking*. Lancet 1992; 339:1128-30
- 275 Souza LJ, Souto Filho JT, Souza TF et al. *Prevalence of dyslipidemia and risk factors in Campos dos Goytacases, in the Brazilian State of Rio de Janeiro*. Arq Bras Cardiol 2003; 81(3):257-64
- 276 Myers RH, Kiely DK, Cupples LA et al. *Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study*. Am Heart J Oct 1990; 120(4):963-9
- 277 Rosengren A, Eriksson H, Welin C et al. *Serum lipids in fathers and sons at middle age: the study of sons to men born in 1913*. Intern Med Aug 2003; 254(2):126-31
- 278 Balwierz P, Grzeszczak W. *Influence of family history of hypertension on blood pressure in young healthy men*. Pol Arch Med Wewn 2003; 109(1):7-14
- 279 Paterno CA. *Coronary risk factors in adolescence*. The FRICELA Study. Rev Esp Cardiol 2003; 56(5):452-8
- 280 Alastrué Vidal A, Rull Lluch M, Camps Ausas y cols. *Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposo-muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional*. Med Clin 1988; 91:223-236
- 281 González García P, Casasnovas Lenguas JA. *Hipertensión arterial y deporte*. En: Monografía de FEMEDE Corazón y Deporte, Junio 2002. En prensa
- 282 Serra Majem L, Sals Salvadó J, Trallero Casañas R y cols. *Nutrición*. Metabolismo y Nutrición. En: Farreras Rozman 14^a Ed, 2000; 250:2234-2271
- 283 National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. Arch Intern Med 1993; 153:186-208

- ²⁸⁴ Laclaustra Gimeno, M. Disfunción endotelial y resistencia a la insulina. *Análisis con otros factores de riesgo cardiovascular. Estudio longitudinal en una cohorte de varones jóvenes* (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, Febrero 2003
- ²⁸⁵ Hansen LK, Grimm RH, Neaton JD. *Factors associated with white blood cell count in the multiple risk factor intervention trial*. Council of Epidemiology, Am. Heart. Assoc. 39,35
- ²⁸⁶ Takeda Y, Suzuki S, Fukutomi T et al. *Elevated white blood cell count as a risk factor of coronary artery disease*. Jpn Heart J 2003; 44(2):201-11
- ²⁸⁷ La Rosa JC, Chambless LE, Criqui MH et al. *Patters of dyslipoproteinemia in selected North American population*. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation 1986; 73:12-29
- ²⁸⁸ Nakamura H. *Desirable values of plasma lipids in the aged*. Jpn J Geriatr, 1994; 31:275-278
- ²⁸⁹ Wilson PW, Anderson KM, Harris T et al. *Determinants of change in total cholesterol and c-HDL with age: the Framingham study*. J Gerontol 1994; 49(6):M252-7
- ²⁹⁰ Kuzuya M, Ando F, Iguchi A et al. *Changes in serum lipid levels during a 10 year period in a large Japanese population. A cross – sectional and longitudinal study*. Atherosclerosis 2002; 163(2):313-20
- ²⁹¹ Schaefer EJ, Lamon – Fava S, Cohn SD et al. *Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study*. J Lipid Res 1994; 35(5): 779-92
- ²⁹² Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. *Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women*. JAMA 1996; 276:875-81
- ²⁹³ Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL et al. *Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men*. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. JAMA 1994; 271:999-1003
- ²⁹⁴ Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM et al. *Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation*. Arteriosclerosis 1990; 10:240-5
- ²⁹⁵ Glowinska B, Urban M, Koput A et al. *New Atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents*. Atherosclerosis 2003; 167(2):275-86
- ²⁹⁶ Carmena Rodríguez R, Masana Marín L, Rubiés Prat J y cols. *Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas*. En: Farreras Rozman 14^ª Ed, 2000; 246:2158-2191
- ²⁹⁷ Ortlepp JR, Metrikat J, Albrecht M et al. *Relation of body mass index, physical fitness, and the cardiovascular risk profile in 3127 young normal weight men with an apparently optimal lifestyle*. Int Obes Relat Metab Disord 2003; 27(8):979-82
- ²⁹⁸ Juntunen M, Niskanen L, Saarelainen J et al. *Changes in weight and onset of hypertension in perimenopausal women*. J Hum Hypertens 2003; 1711:775-9
- ²⁹⁹ Yamamoto A, Temba H, Horibe H et al. *Life style and cardiovascular risk factors in the Japanese population-from an epidemiological survey on serum lipid levels in Japan 1990 part 2: association of lipid parameters with hypertension*. J Atheroscler Thromb 2003; 10(3):176-85

³⁰⁰ George Bertias, Ioannis Mammias, Manolis Linardakis et al. *Overweight and obesity in relation to cardiovascular disease risk factors among medical students in Crete, Greece.* BMC Public Health 2003; 3(1):3

³⁰¹ Njelekela M, Sato T, Nara Y et al. *Nutritional variation and cardiovascular risk factors in Tanzania-rural-urban difference.* S Afr Med J 2003; 93(4):295-9.

³⁰² Anderson KM, Odell PM, Wilson PW et al. *Cardiovascular disease risk profiles.* Am Heart J 1991; 121:293-8

³⁰³ Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L et al. *An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas.* J Epidemiol Comm Health 2003 (en prensa)

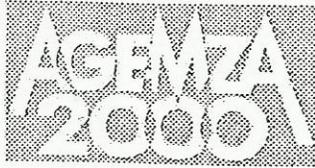
³⁰⁴ Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.* Eur Heart J 2003; 24:987-1003

³⁰⁵ Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R y cols. *Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada.* Rev Esp Cardiol 2003; 56(3):253-61

Anexo

Anexo I

Datos de filiación, solicitud de colaboración



Tengo interés en colaborar con el proyecto AGEMZA 2000.
A tal fin confirmo, corrijo o completo mis datos personales
que constan al dorso de esta tarjeta

Fdo.:

Nombre:

DNI:

Corrección:

Envíenme el correo a mi Unidad:

Teléfono de la unidad:

Envíenme el correo a mi domicilio

Calle:

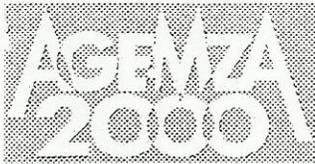
CP: Ciudad:

Teléfono:

E-mail:

Anexo II

Encuesta y exploraciones complementarias realizadas



NOMBRE: _____
DNI: _____

NOMBRE: _____
DNI: _____

CORRIJA AQUÍ SUS DATOS PERSONALES: Nombre y DNI

Esta encuesta es totalmente confidencial. Únicamente será utilizada para su tratamiento estadístico. Por favor, conteste con total sinceridad y todo el rigor que le sea posible.

Consta de 11 puntos. Dentro de cada uno de ellos se solicitan varias informaciones. Rellene todos los puntos que deben ser completados (todas las preguntas SÍ/NO deben tener una de las dos opciones rodeada por un círculo). Tache con una raya horizontal aquellos que no pueda rellenar (por ejemplo, si desconoce su cifra de colesterol, rellene el recuadro con una línea horizontal).

1. Datos Generales: Fecha de nacimiento (d/m/a) / /

2. Tabaco ¿Fuma actualmente? ¿Ha fumado alguna vez pero no fuma actualmente? ¿No ha fumado nunca?

<p>¿Se traga el humo? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p> <p>¿Cuántos cigarrillos al día? <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>(por termino medio)</p> <p>¿Cuántos cigarrillos al día? <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>(fumaba por termino medio) hace un año</p> <p>¿A qué edad empezó? <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Marca: _____ Filtro <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p> <p>¿Le gustaría dejar de fumar? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>	<p>¿Se tragaba el humo? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p> <p>¿Cuántos cigarrillos al día? <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>(máximo que llegó a fumar con regularidad)</p> <p>¿A qué edad empezó? <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>¿A qué edad lo dejó? <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Motivo de dejarlo:</p>
--	--

¿Fuma o fumaba algún miembro de su familia?

Padre SÍ Madre SÍ Abuelo SÍ Abuela SÍ Hermanos SÍ

3. Bebidas con graduación

¿Toma vino o cerveza en las comidas? SÍ NO

¿Toma alguna bebida con graduación fuera de las comidas? SÍ NO

¿Toma bebidas con graduación sólo en fiestas o fines de semana? SÍ NO

4. Tensión arterial

¿Sabe usted qué tensión arterial tiene? SÍ NO

Su cifra habitual de tensión arterial es... (ejemplo: 13,5 / 8,5) /

¿Le han dicho que tiene usted la tensión arterial alta o "descompensada"? SÍ NO

5. Glucosa plasmática / Diabetes

¿Se le ha encontrado "azúcar" (glucosa) alta en algún análisis de sangre? SÍ NO

Puede anotar aquí, si recuerda, los valores de glucosa de sus análisis

6. Colesterol

¿Se le ha encontrado "colesterol" alto en algún análisis de sangre? SÍ NO

Puede anotar aquí, si recuerda, los valores de colesterol de sus análisis

7. Dieta

Toma usted habitualmente durante el año (marque una cruz en cada línea según la frecuencia)

	Habitualmente	De vez en cuando	Rara vez o nunca
Verduras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Productos lácteos grasos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Harina y derivados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conservas y embutidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Ejercicio físico

¿Se entrena regularmente? SI NO

Horas por semana de entrenamiento físico al aire libre

Horas por semana de gimnasio, aparatos o pesas

Horas por semana de sillón, televisión y otros "deportes" sedentarios

9. Medicación

Escriba aquí la medicación que toma habitualmente

.....

10. Antecedentes familiares

¿Han tenido sus padres o hermanos alguna de las siguientes enfermedades?

Angina de pecho o infarto cardiaco SI NO

Infartos o derrames cerebrales SI NO

Muerte repentina SI NO

Diabetes SI NO

Tensión arterial alta SI NO

Colesterol alto SI NO

11. Antecedentes personales

Cuéntenos qué enfermedades ha padecido...
...que hayan requerido ingreso en un hospital

.....

...que haya pasado en casa

.....

¿Ha sido operado alguna vez? ¿De qué?

.....

Si tiene algún comentario, inclúyalo aquí:

CONSENTIMIENTO

He sido informado sobre el estudio AGEMZA 2000, he aclarado mis dudas al respecto y acepto participar.

Firmado:

Nombre:

Fecha:

DNI:

Encuestador:

ANTROPOMETRIA

Peso: Kg Talla: cm IMC: Kg/m²

Impedanciometría:

% Grasa:

Hábito

Astenico Pícnico Atlético

Perímetros:

Cintura: cm Cadera: cm

Torax: Inspiración cm Espiración cm

Pliegues:

Tricipit.: cm

Costado: cm

Incidencias y Otros comentarios

Fecha:

NOMBRE:

Explorador:

DNI:

ECOCARDIOGRAMA

Parámetros anatómicos:

DTDVI : (mm) DTSVI : (mm)

TIVD : (mm) PPD : (mm)

DAI : (mm)

Parámetros de función sistólica:

Contractilidad segmentaria normal

FA (%): FE (%):
(ambas Teichold)

Contractilidad segmentaria anormal

Segmentos: FE (%) (área longitud) :

Parámetros de función diastólica:

Índice E/A (flujo mitral): E: A:

Tipo de flujo : normal

déficit en la relajación ventricular

pseudonormal

Tiempo de desaceleración: (mseg)

Onda A (flujo de venas pulmonares): (mm) TRIV: (mseg)

Incidencias y Comentarios:

Fecha
 Nº Cinta
 Nº Orden en cinta
 Investigador

NOMBRE:
 DNI:

Nombre arch (CD)

Datos Previos

Rellenar ficha de Datos y firmar el consentimiento.

Hora de última: Comida: , Vino: , Café:
 Hora de última: Cigarrillo: , ¿Catarro o enf. actual?:

Búsqueda de la arteria

Escribir los datos del paciente: [ID PACIENTE]: Nombre y DNI (completos)
 Sonda en transversal > [COLOR] > Girar a longitudinal > Quitar [COLOR] >
 Fijar la sonda > ([REGISTRAR] o [GRABAR]) para que quede grabada la profundidad
 [ZOOM] > [TAMAÑO] > Ampliar un poco en vertical > [ZOOM] > (deben verse los 2 puntos de 1cm)
 Ajustar (Foco)
 [PW] > Colocar el volumen de muestra y ajustar (ANGULO LINEA) >
 [ESPECTRO] > Ajustar T.G.P., Ganancia y Compresión y Escala
 DURANTE LA PRUEBA: Hiperextensión del codo, La sonda no debe presionar, No mover la sonda o Usar referencia anatómica,
 Dejar los parámetros del ecógrafo fijos a lo largo de toda la prueba, Trabajar con el reloj del ecógrafo.

Realización de la prueba:

Poner el termómetro a cero

Poner en marcha el video ([GRABAR])

Poner en marcha el ordenador (coincidiendo con xx:xx:00)

	Hora	Sumar	Duración
Hora comienzo prueba:	<input type="text"/>	+0	(1 min) TA, pulso <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Hora CUFF-UP:	<input type="text"/>	+1	(5 min)
Ajustar escala hasta x 3			
Hora CUFF-DOWN:	<input type="text"/>	+5	(5 min)
Hora basal 2ª:	<input type="text"/>	+5	(3 min) TA, pulso <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
NTG (25µg)			
Hora NTG:	<input type="text"/>	+3	(5 min)
Hora fin prueba:	<input type="text"/>	+5	TA, pulso <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Distancia HorquillaEternal-Coracoides	<input type="text"/>		
Distancia Coracoides-Sonda	<input type="text"/>		
Temperaturas max y min:	<input type="text"/> / <input type="text"/>		

INCIDENCIAS (Recolocaciones) y COMENTARIOS

Anexo III

Equipos de trabajo

1. Charla informativa sobre estudio AGEMZA:

José Antonio Casanovas Lenguas

Martín Laclaustra Gimeno

Pedro Serrano Aísa

Emilio Luengo Fernández

2. Organización general de la sistemática de extracción sanguínea, encuestas y pruebas complementarias:

Alfonso del Río Ligorit

Martín Laclaustra Gimeno

José Antonio Casanovas Lenguas

María Pilar González García

3. Equipo de extracción sanguínea:

3.a. Personal de extracción:

Josefa Ramo Herrero

Estíbaliz Fernández de Retana

Pilar Cervera Aparicio

María Jesús Gordo Pérez

María Jesús Vicente Lobera

3.b. Colaboradores de extracción:

Flor Ferreira Aguar

José Luis del Río Aísa

José Miguel Boudet Barraca

Elena Aguirre Ortega

Francisco Sánchez Fernández

Personal Sanidad Militar

4. Equipo de bioquímica y hemogramas (centrifugación y procesado de muestras):

Josefa Ramo Herrero
Armando Giner Soria
José Puzo Foncillas
María Jesús Vicente Lobera

5. Equipo de antropometría y electrocardiografía:

Martín Laclaustra Gimeno
Pilar González García
Flor Ferreira Aguar
Elena Aguirre Ortega
Pablo García de Paso
José Antonio Cuenca Campillo
Andrés Frangi Caregnato

6. Equipo de ecocardiografía:

Mariano González Carretero
José Antonio Casasnovas Lenguas
Emilio Luengo Fernández
Tomás Usón de Yarza
Isaac Lacambra Blasco
Pedro Serrano Aísa

7. Equipo de ergometría:

Alfonso del Río Ligorit
Pilar Portero Pérez
José Luis del Río Aísa

8. Equipo de estudio de función endotelial:

Martín Laclaustra Gimeno
María Pilar González García
Andrés Frangi Caregnato

Anexo IV.

**Control de Calidad Externo de Sociedad Española de
Bioquímica Clínica**



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA Y PATOLOGÍA MOLECULAR

ARMANDO GINER SORIA
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
LABORATORIO
S.JUAN BOSCO S/N
50009 ZARAGOZA
ZARAGOZA

El Dr. Francisco Ramón Bauzá, Presidente del Comité de Garantía de la Calidad de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.

C E R T I F I C A :

Que el HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO domiciliado en S.JUAN BOSCO S/N de 50009 ZARAGOZA ha participado en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad de Bioquímica Suero, correspondiente al año 2002 en las magnitudes que se relacionan, habiendo enviado las siguientes respuestas :

ALBUMINA	11 respuestas	BILIRRUBINA	11 respuestas
CALCIO	11 respuestas	CLORURO	11 respuestas
COLESTEROL	11 respuestas	COLESTEROL HDL	11 respuestas
CREATININA	11 respuestas	FOSFATO	11 respuestas
GLUCOSA	11 respuestas	HIERRO	11 respuestas
ION POTASIO	11 respuestas	ION SODIO	11 respuestas
PROTEINA	11 respuestas	TRIGLICERIDO	11 respuestas
URATO	11 respuestas	UREA	11 respuestas
ALFA AMILASA	11 respuestas	ALT	11 respuestas
AST	11 respuestas	CK	11 respuestas
F-ACIDA	7 respuestas	F-ALCALINA	11 respuestas
GGTP	11 respuestas	LDH	11 respuestas

Y para que conste, a solicitud del interesado, expido el presente en Barcelona a veinte de febrero del año dos mil tres P.O.

Dr. Francisco Ramón Bauzá
Comité de Garantía de la Calidad