

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS



TESIS DOCTORAL

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN GRAN CANARIA

REMEDIOS CASTRO SÁNCHEZ

Las Palmas de Gran Canaria, Enero de 1993

14-1992/93

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

UNIDAD DE TERCER CICLO Y POSTGRADO

Reunido el día de la fecha, el Tribunal nombrado por el Excmo. Sr. Rector Magfco. de esta Universidad, el aspirante expuso esta TESIS DOCTORAL.

Terminada la lectura y contestadas por el Doctorando las objeciones formuladas por los señores jueces del Tribunal, éste calificó dicho trabajo con la nota de ~~APTO CUM LAUDE (UNANIMIDAD)~~

Las Palmas de G. C., a 4 de Marzo de 1993.

El Presidente: Dr. D. ~~Manuel De Oya Otero,~~
Juan del Rey Calero

El Secretario: Dr. D. Javier Novoa Mogollón,

El Vocal: Dr. D. Angel Gil Miguel,

El Vocal: Dr. D. Bonifacio-Nicolás Díaz Chico,

El Vocal: Dr. D. Pedro Peña Quintana,

La Doctoranda: D Remedios Castro Sánchez,

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS

PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN GRAN CANARIA

Tesis Doctoral presentada por Dña Remedios Castro Sánchez

Dirigida por el Dr. D. Pedro Betancor León

El Director

El Doctorando

Las Palmas de Gran Canaria, a 20 de Enero de 1993

A Juan y Nacho.

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento al Dr. D. Pedro Betancor León, director de esta tesis. Su categoría científica y su apoyo han sido fundamentales a lo largo de todo mi doctorado.

Al Dr. D. Pedro Saavedra Santana, que gracias a su magnífica labor estadística me es posible ofrecer estos resultados.

A mi compañera Dña Teresa Antúnez Cabrera. Sin su estímulo y colaboración, no habría sido posible la ardua labor de campo.

Al Dr. D. José Antonio Muñoz Blanco y Dra Dña Olenka Bolívar Toledo, que me prestaron su ayuda incondicional en todas las tareas informáticas.

Por último, mi entrañable agradecimiento a Falelo.

INDICE

I. INTRODUCCION.	1
1. ATEROSCLEROSIS	4
1.a. Las lesiones de la aterosclerosis	6
1.b. Patogenia de la aterosclerosis	8
1.b.1. Endotelio y daño endotelial	9
1.b.2. Plaquetas en la aterogénesis	10
1.b.3. Monocitos y macrófagos	11
1.b.4. Mecanismos de proliferación del músculo liso	15
2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	18
2.a. Definición	18
2.b. Hipertensión arterial	20
2.b.1. Definición de hipertensión arterial	20
2.b.2. La HTA como factor de riesgo cardiovascular	22
2.b.3. ¿ TA sistólica ó diastólica como factor de riesgo?	24
2.b.4. Mecanismos patogenéticos de la arteriosclerosis producida por la hipertensión arterial	26

2.b.5. Fisiopatología de la HTA esencial.	27
2.b.5.a. Factores genéticos	28
2.b.5.b. Factores ambientales	29
2.c. Tabaquismo	45
2.c.1. Mecanismos aterógenos del tabaco.	47
2.c.1.a. Dependientes de la nicotina	47
2.c.1.b. Dependientes del Monóxido de Carbono	51
2.d. Hiperlipemia	52
2.d.1. Metabolismo lipoproteico	52
2.d.2. Clasificación de las lipoproteínas	55
2.d.3. Estructura de las lipoproteínas	56
2.d.4. Quilomicrones	56
2.d.5. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	58
2.d.6. Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	59
2.d.7. Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	65
2.d.8. Dieta y colesterol	71
2.d.9. Hipercolesterolemia como factor de riesgo	74
2.d.10. Las HDL como factor protector	85
2.d.11. Hipertrigliceridemia como factor de riesgo.	90
2.e. Obesidad	94
2.e.1. Definición de obesidad	94
2.e.2. La obesidad como factor de riesgo	95
2.e.3. Obesidad-hipertensión	99
2.e.4. Obesidad-lípidos	101

	III
2.f. Actividad física	103
2.f.1. Ejercicio-hipertensión	105
2.f.2. Ejercicio-lipoproteinas	105
2.g. Alcohol	108
2.g.1. Alcohol-lipoproteinas	110
2.g.2. Alcohol-tensión arterial	113
2.h. Café	116
2.h.1. Café-lípidos	118
3. INTERACCION DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	122
II. OBJETIVOS	124
III. MATERIAL Y METODOS	125
1. Muestra de la población	125
2. Encuesta	126
3. Medición de variables	126
4. Análisis estadístico	130
IV. RESULTADOS	132
1. Valores antropométricos	132

	IV
2. Valores bioquímicos	133
3. Prevalencia de los factores de riesgo	134
3.a Hipertensión arterial	134
3.b. Hiperlipemias	137
3.c. Tabaquismo	140
3.d. Obesidad	141
3.e. Alcohol	142
3.f. Café	144
V. DISCUSION	146
1. Hipertensión arterial	146
2. Lípidos e hiperlipemias	155
3. Tabaquismo	159
4. Obesidad	161
5. Alcohol	162
6. Café	163
VI. CONCLUSIONES	165
VII. BIBLIOGRAFIA	168
TABLAS	189

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

Hoy día las enfermedades cardio y cerebrovasculares suponen la primera causa de muerte en los países industrializados, con un porcentaje de muertos en torno al 50% , muy por encima de los fallecimientos atribuibles al cáncer y los accidentes, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública de primera magnitud y por lo que la OMS ha instado a los diferentes gobiernos a la puesta en marcha de programas a medio y largo plazo orientados hacia el fomento de las investigaciones sobre su prevención, etiología, diagnóstico precoz, tratamiento y rehabilitación.

La comparación de los datos de mortalidad entre los países industrializados ha mostrado que en la edad media de la vida, la mortalidad atribuida a causas cardiovasculares puede tener diferencias notables y que no existe paralelismo entre mortalidad coronaria y cerebrovascular, a pesar de considerarse ambas como complicaciones de la arteriosclerosis y del papel que en ambas tiene la hipertensión arterial como factor de riesgo. Para la mortalidad coronaria de los varones de 30-69 años, Irlanda del Norte y Escocia ocupaban en 1985 los primeros lugares, seguidas de Finlandia, URSS, Checoslovaquia, Irlanda, Hungría e Inglaterra-Gales. En la cola de la lista se encontraban en sentido ascendente Japón, Francia y los países del sur de Europa: España, Portugal, Grecia e Italia. Para las mujeres, Escocia encabezaba la lista seguida de Irlanda del Norte, URSS, Hungría, Irlanda, Checoslovaquia, Nueva Zelanda, Inglaterra+Gales, Estados Unidos y Finlandia. (1)

Para las enfermedades cerebrovasculares, la situación es distinta. Los países de la Europa del este ocupan los primeros lugares, seguidos de Portugal. En la cola se sitúan por orden ascendente Suiza, Canadá, Islandia, Estados Unidos, Holanda y Suecia para los varones, y Suiza, Francia, Islandia, Canadá y

Suecia para las mujeres (1).

España ocupa tanto en varones como en mujeres uno de los últimos lugares en los patrones de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) y si bien las tasas de mortalidad para las mujeres están situadas en niveles más altos que los varones, sus valores son casi de la mitad respecto a aquéllos (2).

En España, la **mortalidad cardiovascular** constituye la primera causa de defunción con un 42.6% de las muertes en 1987 que supone una tasa cruda de 306 por 100.000 habitantes en varones y 351 en mujeres (3). Las tasas estandarizadas por edad para las ECV en España para los varones en 1987 fueron de 378,38 por 100.000 habitantes y de 271,17 por 100.000 para las mujeres. Las tasas para la cardiopatía isquémica fueron de 113,22 por 100.000 para los varones y de 49,45 por 100.000 para las mujeres, y para las enfermedades cerebrovasculares fueron de 115.82 por 100.000 y 97,11 por 100.000 respectivamente (3).

La **tendencia** en la mortalidad cardiovascular es diferente para los distintos países, observándose que, en general, se ha producido un descenso en los países que ocupaban los primeros lugares y un aumento en aquéllos donde la mortalidad por enfermedad cardiovascular era baja, al menos para los varones en la edad media de la vida (2).

En Estados Unidos, se ha observado que la incidencia de enfermedad coronaria alcanzó su pico durante 1955 a 1957. Por el año 1975, ésta había disminuido un 15% entre varones y 18% entre mujeres. Esta disminución fué paralela a los cambios en el estilo de vida, tales como cambios en la dieta, en el peso corporal, abandono del tabaco, realizar ejercicio físico y un mejor control de la hipertensión arterial. Así se ha recogido que el nivel medio de colesterol en EEUU disminuyó a comienzos de los años 60 de 235-245 mg/dl a 210-215 mg/dl a finales de los 70. La prevalencia del hábito de fumar disminuyó desde el 40% en 1965 al 29% en 1987 (4).

El análisis de los datos que relacionan cambios en el estilo de vida a la disminución en la incidencia de enfermedad coronaria, así como a la morbilidad de la enfermedad revela la evidencia de una conexión socio-económica: se ha observado que el comienzo en la disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica presenta una variación geográfica, siendo pioneras las áreas metropolitanas de los Estados del Pacífico y del Noreste, que se caracterizan por niveles más altos de renta, educación y ocupación (5). Además, se ha hallado una asociación negativa entre mortalidad por cardiopatía isquémica y comunidades con niveles altos de trabajadores de "cuello blanco" (6).

En España, desde 1968 a 1987, la tasa de mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio ajustada por edad ha disminuido en un 24% para varones y en un 30.4% en mujeres, pasando de un valor de 497,92 por 100.000 habitantes en varones y 389,83 en mujeres en 1968 a las cifras ya referidas para 1987 (3). Se ha producido un incremento medio anual en la cardiopatía isquémica del 9.6% en los varones y de 10.1% en las mujeres en la primera parte del periodo estudiado (1968-1975); y una discreta reducción media anual de un 0.9% en varones y del 1.6% en mujeres en la segunda parte del periodo (1976-1987).

Las enfermedades cerebrovasculares presentan un incremento del 2.92% anual en los varones y del 3.65% en las mujeres en el primer periodo hasta 1975 y una disminución a partir de esa fecha del 2.94% anual para los varones y del 3.10% para las mujeres (3). Esta tendencia a la baja en las enfermedades cerebrovasculares es importante dado que son el principal componente de la mortalidad cardiocirculatoria total para ambos sexos en conjunto, representando en 1987 el 30.4% de la misma en varones y el 36.4% en mujeres, en comparación al 31.6% en varones y el 18.3% en mujeres que supone la mortalidad coronaria. Se aprecia que es en 1987 cuando por primera vez las muertes por cardiopatía isquémica son más frecuentes que las cerebrovasculares en varones.

Aunque se observa un discreto aumento en el número absoluto de muertes coronarias en el periodo estudiado, el riesgo de mortalidad realmente no ha aumentado, y el incremento absoluto es debido al envejecimiento y aumento del número de habitantes de la población.

La información de que se dispone en nuestro país sobre la prevalencia y tendencia en los principales factores de riesgo de la enfermedad coronaria sugiere un nivel relativamente alto y una evolución desfavorable de los mismos (aumentos significativos en las concentraciones medias de colesterol sérico en las poblaciones seguidas durante varios años, mayor consumo de grasas saturadas, incremento en el consumo anual de cigarrillos en los últimos 15 años). Por otra parte, los factores dependientes de la atención médica han podido influir en un sentido contrapuesto al de los factores de riesgo. Entre ellos cabría incluir los avances terapéuticos médicos y quirúrgicos, la puesta en funcionamiento de las unidades coronarias (a principios de los años setenta), la creciente accesibilidad y cobertura de la población por los servicios sanitarios y la mejor formación de los médicos generalistas y cardiólogos, entre otros factores (7).

En cuanto a la **morbilidad** por enfermedades cardiovasculares en España, se puede tener una idea aproximada a partir de los datos de diagnóstico de salida de los hospitales. En 1983, el número total de altas por estas enfermedades fué de 742 por 100.000 habitantes en los varones y de 546 por 100.000 habitantes en las mujeres. El número de casos con diagnóstico de salida de infarto agudo de miocardio en España en 1983 fué para los varones de 45 a 54 años de 163 por 100.000, de 282 por 100.000 para los de 55 a 64 años, de 20 por 100.000 para las mujeres de 45 a 54 años y de 50 por 100.000 para las de 55 a 64 años (1).

1. **ATEROSCLEROSIS.**- La aterosclerosis es una enfermedad caracterizada por el engrosamiento multifocal, con fenómenos proliferativos y degenerativos de la porción interna de la pared

arterial. Aunque, generalmente, las manifestaciones de esta enfermedad se relacionan con el envejecimiento, las estrías grasas que, en condiciones fisiológicas, se observan en la íntima arterial de niños y adolescentes pueden representar las lesiones precursoras de las lesiones ateromatosas.

La aterosclerosis es una de las afecciones más difundidas, con distribución universal e incluso con carácter epidémico en la sociedad occidental (8).

Los estudios de autopsias han ayudado a entender la historia natural anatómica de la arteriosclerosis. Al final de la Segunda Guerra Mundial se publicaron las autopsias de 450 oficiales y soldados americanos de 18 a 39 años en los que se había establecido el diagnóstico de cardiopatía coronaria por clínica y/ó necropsia. La mayoría (83.3%) correspondían a muertes en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas. En todos los casos se observó arteriosclerosis avanzada de las arterias coronarias. Los datos de las autopsias de los soldados de la guerra del Vietnam confirmaron lo avanzado de las lesiones arteriosclerosas de los jóvenes americanos de su generación (1).

El Mexico City Project (9) estudió las autopsias de 174 varones que habían muerto de forma violenta y encontraron que en adultos jóvenes, la aterosclerosis coronaria aparecía en el 35% de los casos, de los que el 5% presentaba obstrucción significativa en algún vaso coronario. En los sujetos de 50 a 69 años, la aterosclerosis coronaria se hallaba en el 69% de los casos y con obstrucción en el 29%.

El International Atherosclerosis Project que consistió del examen de la aorta y arterias coronarias de 23.000 autopsias de individuos de 15 a 64 años pertenecientes a 14 países con incidencia muy distinta de cardiopatía coronaria, mostró que existían diferencias en la prevalencia de la extensión de las lesiones arteriosclerosas entre los distintos países y que los factores de riesgo como edad, sexo, colesterol, ingesta de grasas

e hipertensión explicaban estas diferencias (1).

1.a.- Las lesiones de la aterosclerosis. La aterosclerosis humana involucra a las arterias musculares de tamaño medio, tales como las coronarias, carótida, basilar y arterias vertebrales, así como la aorta, iliaca y femoral.

Las lesiones ateroscleróticas mejor estudiadas son la estriá grasa y la placa fibro-grasa. Las estriás grasas son a simple vista visibles y aumentadas, con áreas amarillas estrechas y orientadas longitudinalmente. Microscópicamente, consisten de agregados subendoteliales de células espumosas, que son células cuyo citoplasma está cargado de gotas lipídicas, principalmente ésteres de colesterol y colesterol libre. Fundamentalmente, las células espumosas son macrófagos, aunque también hay un porcentaje pequeño de células musculares lisas. Por último, también se encuentran linfocitos T. Las estriás grasas tienen pocos lípidos extracelulares (10).

La lesión fundamental de la aterosclerosis es la placa ateromatosa ó placa fibro-grasa. Esta es la lesión que ocasiona el estrechamiento de la arteria, predispone a la trombosis, calcificación y provoca una debilidad del músculo y dilatación aneurismal. La placa ateromatosa es redonda, aumentada, de color blancuzco en su superficie y de aproximadamente 1 cm de diámetro. El centro de las placas grandes puede exudar un fluido grumoso, amarillo y de aquí el nombre de ateroma (en griego, gachas). Una placa típica consiste de una capa fibrosa compuesta principalmente de células de músculo liso con unos pocos leucocitos y tejido conectivo denso que contiene elastina, fibrillas de colágeno, proteoglicanos y una membrana base; un área celular por debajo de la capa que consiste de una mezcla de macrófagos, células musculares lisas y linfocitos T; y un centro necrótico más profundo que contiene desechos celulares, gotas lipídicas extracelulares, cristales de colesterol y depósitos de calcio. Este núcleo necrótico a menudo contiene un gran número

de células espumosas tanto del tipo de macrófagos como musculares lisas. Finalmente, a veces, alrededor de la periferia de la lesión se encuentran pequeños vasos sanguíneos proliferantes, que evidencian la neovascularización desde la adventicia (10).

El contenido relativo de tejido fibroso y lípidos dentro de una placa es variable. Las lesiones de las arterias coronarias son principalmente fibrosas.

Así, a nivel histológico, se puede ver que las placas y las zonas de inflamación tienen características comunes entre las que se incluyen: la infiltración leucocitaria, proliferación celular mesenquimal, fibrosis, calcificación y angiogénesis.

En cuanto a la localización de las placas, el sitio más frecuente es la aorta descendente inferior, principalmente alrededor de la salida de las ramas principales, seguida de las arterias coronarias, generalmente en los primeros 6 cms, las arterias de las extremidades inferiores, aorta torácica descendente, carótidas internas y el polígono de Willis.

La relación entre la estría grasa y las placas ateromatosas es controvertida. Las estrías grasas aparecen desde la edad infantil y a los 10 años cubren aproximadamente el 10% de la superficie íntima de la aorta, pero este 10% incluye áreas que no son particularmente susceptibles a desarrollar placas fibrosas más tardíamente. Además, las estrías grasas frecuentemente afectan a individuos en partes del mundo donde las placas son relativamente infrecuentes. De cualquier forma, las estrías grasas aparecen en las arterias coronarias en los mismos sitios anatómicos que más tarde desarrollan las placas y hay evidencias experimentales en modelos animales que soportan la idea de la evolución de las estrías a las placas (10).

Una lesión adicional que puede tener una relación con la aterosclerosis es el engrosamiento difuso de la íntima. En la infancia, el endotelio de las arterias de gran y mediano calibre

está , generalmente, directamente sobrepuesto a la media, pero a medida que el individuo crece, estas dos estructuras se separan por acumulación de matriz extracelular y células. La matriz contiene colágeno, elastina, proteoglicanos y fibronectinas y las células son de músculo liso, macrófagos y linfocitos T que, presumiblemente proceden de la media y de la luz arterial. Las células musculares lisas pueden, entonces, ser consideradas como una población intrínseca de la íntima y han sido designadas como células miointimales. La íntima aumenta en altura y ocurre un engrosamiento difuso que puede considerarse normal y que, posiblemente, sea el resultado de factores hemodinámicos u otros que afectan la pared arterial a lo largo de la vida. Pero, se ha demostrado que en ciertos lugares anatómicos, este engrosamiento es focal, formando "cojines" que preceden a las placas (10).

1.b.- **Patogenia de la aterosclerosis.**- Cualquier teoría de la aterogéneis debe tener en cuenta: a) el mecanismo de proliferación de músculo liso que es un proceso fundamental en el desarrollo de la placa, b) la presencia de lípidos en la mayoría de las lesiones, c) la naturaleza focal de las lesiones y su distribución general y d) el papel de los principales factores de riesgo en el desarrollo de las placas ateromatosas.

La hipótesis mejor estudiada de la aterosclerosis es la hipótesis de respuesta a la injuria ó daño. En sus primeros planteamientos, esta hipótesis establecía que la descamación endotelial debida a daño por agentes mecánicos, químicos, tóxicos, virales ó inmunológicos llevaba a la adhesión plaquetaria sobre la membrana expuesta y la infiltración por lipoproteínas del suero. La liberación posterior por los gránulos alfa de las plaquetas de un potente mitógeno y quimioatrayente celular, el denominado factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF en las iniciales inglesas) sería el causante de la respuesta proliferativa (11).

Una versión moderna de esta hipótesis fué formulada por Ross y Glomset en 1986 (12), estableciéndose que el endotelio puede

responder a una variedad de estímulos no sólo sufriendo necrosis y denudación, sino con pequeños cambios en su función ó por la inducción de nuevas propiedades endoteliales; así, el daño no-denudante puede ser tan importante a la hora de iniciar la lesión de la aterosclerosis como la denudación franca. En algunos lugares, las células endoteliales se separan, exponiendo las células espumosas que a veces interaccionan con las plaquetas para formar un trombo. Estas interacciones pueden ocasionar una relativamente rápida proliferación de músculo liso. De todas formas, no son necesarias, dado que la multiplicación de células musculares lisas puede ocurrir en lugares donde el endotelio permanece intacto.

Las cuatro células principales involucradas en la aterosclerosis (endotelio, músculo liso, plaquetas y macrófagos) contienen ó pueden sintetizar y liberar quimioatrayentes y factores de crecimiento muy similares al PDGF.

Al menos por dos vías se puede llegar a la formación de lesiones de la íntima y proliferación del músculo liso. Una vía demostrada en la hipercolesterolemia involucra los monocitos y posiblemente la interacción plaquetaria que puede estimular la formación de la placa fibrosa. La segunda vía involucra la directa estimulación del endotelio, que puede liberar factor de crecimiento e induce la migración de músculo liso y su proliferación y, posiblemente, la liberación autógena de factor de crecimiento por las células musculares lisas estimuladas. Esta vía ó sus variantes puede ser importante en la diabetes, hipertensión, tabaquismo u otras circunstancias que estén asociadas con una incidencia aumentada de aterosclerosis (12). Ahora revisaremos los varios componentes de la hipótesis de respuesta a la injuria.

1.b.1 Endotelio y daño endotelial.- Las células endoteliales son activas y desarrollan una gran variedad de funciones que incluyen la modulación de la permeabilidad, la transferencia de sustancias metabólicas entre la sangre y los tejidos, el

mantenimiento de la hemostasis y tromborresistencia, la síntesis y metabolización de moléculas activas, la regulación del tono vascular, funciones inflamatorias e inmunes y el crecimiento de la célula vascular.

La respuesta del endotelio a los distintos estímulos es a través de sufrir alteraciones específicas en su función, metabolismo y estructura. Por ejemplo, los cambios hemodinámicos como flujo turbulento incrementan la replicación endotelial sin causar necrosis. Las plaquetas se adhieren a endotelio aparentemente intacto tras ser tratado con químicos ó transformado por virus Sv40 en cultivo. La hipercolesterolemia promueve la adhesión de monocitos al endotelio que posiblemente también es el lugar de activación de los mismos. La hipertensión e hiperlipidemia pueden incrementar la replicación endotelial focalmente. Estos son unos pocos ejemplos de la multitud de vías por las que el endotelio puede, teóricamente, responder a la injuria sin sufrir necrosis (10). La pérdida de células endoteliales puede revestir importancia en la progresión de las lesiones, al producirse la característica cascada de acontecimientos: adherencia y agregación plaquetaria y generación de factores de crecimiento de células musculares lisas (13).

Además, la célula endotelial es capaz de modificar químicamente las LDL por oxidación provocando la aparición de LDL tóxicas. También se ha observado, que en cultivo, secretan múltiples mitógenos para las células musculares lisas cultivadas. Uno de ellos parece estar íntimamente relacionado, si no es el mismo, con el PDGF, si se tienen en cuenta los criterios de lugares de receptores y similitud bioquímica e inmunológica (11).

1.b.2. Plaquetas en la aterogénesis. - La lesión primera y más consistente consecuencia del endotelio denudado es la adhesión de las plaquetas al tejido conectivo subendotelial y las plaquetas son el tipo celular predominante en las primeras 24 horas, aunque más tarde se añadirán leucocitos. La adhesión se sigue de una reacción de liberación que incluye: factor 4, beta-

tromboglobulina, aminas vasoconstrictoras, metabolitos de ácido araquidónico y de especial relevancia en cuanto a la aterogénesis, de factores mitogénicos: PDGF, factor de crecimiento epidérmico, factor beta de crecimiento, factor de transformación y otros mitógenos menos caracterizados.

Las plaquetas son candidatos excelentes a ser iniciadores de la formación de la placa intimal tras la denudación por injuria. En casi todos los modelos estudiados, la mayor actividad mitótica de músculo liso ocurre dentro de las 48 horas de la denudación, que es consistente con la presencia de plaquetas adheridas activadas en estos primeros periodos. La actividad mitótica disminuye considerablemente a medida que las plaquetas desaparecen. Es más incierto su papel en la injuria sin denudación, aunque se ha encontrado que las plaquetas son abundantes en los lugares de las estrías grasas, donde el endotelio se había alzado desde la masa inferior de células espumosas (10).

1.b.3. Monocitos y macrófagos.- El patrón general en varios modelos animales muestra que todas ó la mayoría de células espumosas en las primeras lesiones experimentales son macrófagos. En la placa fibrosa ya predominan las células musculares lisas, aunque todavía están presentes cantidades variables de macrófagos.

Los mecanismos posibles del incremento de la adhesión de los monocitos no son del todo claros. Se tienen evidencias experimentales de que la exposición de células endoteliales de aorta de bovino cultivadas en LDL humanas, beta-VLDL de conejos alimentados con colesterol ó VLDL de monos alimentados con colesterol y grasas saturadas incrementan la adherencia de los monocitos y también se ha encontrado que hay una variedad de factores no lipídicos que inducen la adhesión de leucocitos al endotelio "in vitro" al actuar primariamente sobre los leucocitos (componentes del complemento) ó sobre las células endoteliales (IL-I) ó sobre ambos (TNF) (10).

Una vez que los monocitos se han adherido, los factores que les lleva a emigrar a la íntima están en estudio y se han examinado factores quimiotácticos derivados de células musculares lisas ó de células endoteliales cultivadas. Esta emigración frecuentemente se acompaña de un aumento de la permeabilidad local. Tras la emigración monocítica, distintos factores derivados de los mismos macrófagos pueden estar involucrados en el reclutamiento de más monocitos (10).

El mecanismo para la formación de células espumosas por los macrófagos ha sido investigado en numerosos estudios. Se sabe que la mayoría de los tipos celulares adquieren el colesterol exógeno de las partículas de LDL por receptores de alta afinidad. Cuando la célula tiene una cantidad suficiente de colesterol, éstos receptores se regulan de tal forma que no pueden sobrecargarse. Pero, en los macrófagos, la captación de LDL también puede llevarse a cabo por una vía no saturable, no mediada por receptor, de baja afinidad y que puede captar LDL modificadas por acetilación, aceto-acetilación y conjugación con malondialdehído, denominado receptor "barrendero" ó scavenger en la expresión inglesa. Este también está presente en las células endoteliales. Dado que no se regulan ante niveles altos de colesterol, los macrófagos continúan adquiriendo lípidos hasta formar las células espumosas, características de las estrías grasas y de las placas ateroscleróticas (14).

La transformación de las LDL no ha sido puesta en evidencia "in vivo", pero es teóricamente posible que el malondialdehído sea producido durante la agregación plaquetaria en cantidades suficientes para provocar concentraciones locales apreciables de LDL malondialdehído-modificadas. Otras modificaciones posibles de las LDL son la peroxidación y la adquisición de iones metálicos.

En estudios recientes (15) con cultivos de distintos tipos de células vasculares (células endoteliales, musculares lisas y monocitos) se ha demostrado la capacidad de éstas para provocar

cambios estructurales en las LDL, que tienen como origen la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en las LDL. Esta modificación oxidativa es dependiente de la existencia de concentraciones de cobre ó hierro en el medio. La adición de plasma inhibe la oxidación inducida por las células, sugiriendo que "in vivo", el proceso ocurre extravascularmente, en microambientes protegidos de los antioxidantes naturales.

La LDL modificada oxidativamente es, a su vez, un potente quimiotáctico para los monocitos humanos circulantes, así como un inhibidor de la movilidad de los macrófagos. También es un potente citotóxico para las células endoteliales, pudiendo producir cambios funcionales de la barrera endotelial que favorezca la penetración de los monocitos circulantes, el movimiento de las LDL al espacio subendotelial ó incluso su necrosis.

La secuencia de eventos que llevan a la estría grasa puede ser como sigue: en presencia de altos niveles de LDL en plasma, la concentración de LDL en la íntima está aumentada. Esta sería oxidada y contribuiría al reclutamiento de los monocitos circulantes. Una vez dentro de la pared arterial, los monocitos sufren una modificación fenotípica y su retorno al plasma en forma de macrófagos estaría inhibida por la LDL modificada. Dado que el macrófago por sí mismo también puede oxidar la LDL, esta oxidación aumentaría geométricamente a medida que el número de macrófagos en el espacio subendotelial aumenta. Estas células expresan su receptor barrendero, captando las LDL y convirtiéndose en células espumosas. Otro mecanismo por el que la modificación oxidativa de las LDL puede contribuir a la aterogénesis viene dado porque las LDL oxidadas son altamente inmunogénicas y en el plasma se han detectado auto anticuerpos que reaccionan con ciertas formas de LDL oxidadas. La formación de inmunocomplejos en la pared arterial puede provocar su captación por los macrófagos a través del receptor Fc (15).

La potencial importancia de las LDL oxidadas viene apoyada

por estudios que demuestran una disminución en la formación de la lesión arterial en conejos propensos a la aterosclerosis tras ser tratados con probucol, una medicación antioxidante (14). Más sorprendente es el estudio realizado en 16 poblaciones europeas sobre hombres de 40-49 años (16), en el que los autores demostraron una fuerte correlación inversa entre la mortalidad coronaria y las Vitaminas A y E, que supuestamente protegen a las lipoproteínas contra la peroxidación. La combinación de las vitaminas A y E predecían el 73% de la mortalidad por cardiopatía isquémica de las poblaciones estudiadas, incluso después de la inclusión de los niveles de colesterol total y tensión arterial diastólica en un modelo de análisis multivariante.

Otras fuentes potenciales e importantes de los lípidos adquiridos por los macrófagos intimaes pueden ser derivados de las beta-VLDL, de la fagocitosis de partículas LDL nativas inmovilizadas en la matriz celular ó de síntesis de novo.

El papel que se les aplica a los macrófagos en la iniciación y evolución de la lesión arterial no es diferente de sus actividades en otros procesos inflamatorios y de posible relevancia específica en la aterosclerosis son: la interleucina I (IL-1) y el TNF (factor de necrosis del tumor); ambas producidas por los macrófagos activados son capaces de inducir una molécula sobre las células endoteliales que aumenta la adhesión leucocitaria. Los macrófagos pueden producir proteasas naturales, tales como la elastasa y colagenasa que puede llevar a la degradación de la matriz del tejido conectivo dentro de la placa (14).

Los macrófagos pueden producir ácido 12-hidroxi-eicosatetranoico que es quimiocinético para las células musculares lisas y también de factores que inducen la proliferación de fibroblastos (FGF), células musculares lisas y endotelio y factores angiogénicos que pueden inducir la neovascularización característica de las placas. El efecto angiogénico puede ser mediado por el TNF ó FGF. También pueden

producir sustancias potencialmente inhibitoras ó moduladoras, tales como la prostaglandina E2, interferón alfa y otras que pueden afectar el comportamiento de otras células (10).

La secreción de componentes del complemento y su papel como células accesorias en la respuesta linfocitaria también puede ser relevante. Los linfocitos, a menudo están presentes en las placas humanas avanzadas y su presencia plantea el problema de su papel en la enfermedad. Y, finalmente, se ha sugerido que en determinadas circunstancias, los macrófagos cargados de lípidos pueden reemerger hacia la sangre, siendo un medio por el que las lesiones ateromatosas pueden regresar (14).

1,b.4. Mecanismos de proliferación del músculo liso.- La proliferación del músculo liso es un evento crítico en el desarrollo de una placa ateromatosa. Las células de músculo liso son el tipo celular predominante de la capa fibrosa y sintetizan la matriz de tejido conectivo que incluye colágeno, tejido elástico y proteoglicanos. Además pueden acumular lípidos y convertirse en células espumosas.

Estudios experimentales indican que tras la denudación endotelial, la fuente de músculo liso intimal es la media, aunque también lo pueden ser las células miointimales (10).

Dentro de las señales bioquímicas que desencadenan la proliferación de músculo liso se han propuesto distintos candidatos, siendo el más probable el PDGF, al ser producido por la mayoría de los tipos celulares involucrados en las lesiones y porque puede inducir tanto la migración como la proliferación de músculo liso. En las arterias no denudadas, puede ser que la síntesis y liberación de PDGF sea inducido por ciertos estímulos, como podría ser algún componente del suero hiperlipidémico, que desencadene la secreción de PDGF por el endotelio intacto, iniciando la proliferación de músculo liso. Otros factores de crecimiento potenciales que no han sido hasta ahora bien caracterizados son el TGF-beta ó la pérdida de una molécula

inhibidora que esté presente en la pared vascular (10).

Hay una hipótesis distinta que relaciona la proliferación de músculo liso con la aterosclerosis denominada **hipótesis monoclonal de Benditt y Benditt** (17). Se basa en el encuentro de ciertos individuos heterocigotos para la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y que presentan tanto las isoenzimas A como la B. Dado que esta enzima está ligada al cromosoma X, la mitad de las células de una hembra heterocigota contendrá sólo isoenzima A y la otra mitad sólo isoenzima B. Así, si se desarrollara un tumor en uno de estos sujetos a partir de una sola célula, el tumor contendría ó isoenzima A ó isoenzima B. Benditt y Benditt encontraron que algunas placas ateroscleróticas de heterocigotos contenían sólo alguna de las isoenzimas y lo interpretaron como indicador de proliferación monoclonal de células de músculo liso. La aterosclerosis puede, desde este punto de vista, verse como un fenómeno similar a los procesos neoplásicos benignos en donde se ha producido una mutación que puede haber sido inducida por agentes químicos ó víricos.

Hay evidencias experimentales que están en consonancia con esta hipótesis. Se ha demostrado RNAm de virus herpes en células de lesiones ateromatosas humanas y se han inducido placas fibromusculares en la aorta abdominal de gallos tras inyecciones repetidas de carcinógenos (10).

Por otro lado, la **hipótesis viral** es compatible con la hipótesis de respuesta a la injuria y puede representar un medio potencial de daño arterial. Además de transformar las células musculares lisas de la arteria, puede alterar el metabolismo lipídico celular. La variada exposición a los agentes virales, así como las diferencias intrínsecas en la respuesta inmune a las enfermedades virales puede pesar en la variabilidad encontrada en la enfermedad aterosclerótica vascular en pacientes con perfiles de riesgo similares. Esta teoría podría explicar los problemas clínicos encontrados en la reestenosis tras

angioplastia y la aterosclerosis avanzada que se observa en pacientes con dosis inmunosupresoras de corticoides. Además, una causa viral no niega la importancia de los factores de riesgo bien definidos en el proceso aterosclerótico (18).

Otra hipótesis para explicar la patogénesis de la aterosclerosis es la hipótesis de la insulina (19). La insulina a concentraciones fisiológicas estimula la proliferación y migración de células musculares lisas. Se han identificado receptores sobre las células musculares lisas para los efectos promotores del crecimiento que difieren de los encargados de los efectos metabólicos de la insulina por lo que aún en situaciones de resistencia a la insulina, la presencia de altas concentraciones de ésta puede tener efectos promotores de crecimiento sobre la pared arterial. Además, la insulina estimula la síntesis de colesterol en el músculo liso y células mononucleares.

La insulina no tiene efectos sobre las células endoteliales de los grandes vasos, pero las altas concentraciones de glucosa inhiben la síntesis de DNA en células endoteliales humanas cultivadas. Esta hiperglucemia puede alterar la barrera endotelial permitiendo que la insulina interaccione con las células musculares lisas subyacentes, provocando proliferación y migración de estas células que además pueden acumular lípidos por la hiperlipoproteinemia que suele estar asociada con niveles altos de insulina (19).

2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

2.a.-Definición.- El concepto de factor de riesgo cardiovascular nació con el estudio de los determinantes de las diferencias en la frecuencia de la cardiopatía coronaria dentro de una población y entre distintas poblaciones. Se denominan factores de riesgo cardiovascular a determinados signos biológicos ó hábitos adquiridos que se han encontrado con mayor frecuencia entre los candidatos a presentar clínica de enfermedad cardiovascular en los años inmediatos que entre la población general de la que proceden.

El riesgo individual equivale a una expresión probabilista de las posibilidades que tiene un individuo ó un grupo de población, con características epidemiológicas de persona, tiempo y lugar definidas, de ser afectado por una enfermedad.

El riesgo relativo (RR) es la relación entre la tasa de enfermedad en los sujetos expuestos al probable factor causal y la tasa en los no expuestos. El riesgo atribuible (RA) es la parte de riesgo individual que pueda ser relacionada exclusivamente al factor estudiado y no a otros. Es lo que queda (riesgo residual) si se sustrae el riesgo en los no expuestos del riesgo (tasa) en los expuestos al factor en cuestión (20).

Las características por las que a un determinado factor de riesgo se atribuye un papel etiológico son: 1) presencia del factor antes del comienzo de la enfermedad; 2) relación fuerte y ligada de la dosis con la enfermedad; 3) predicción consistente en varios estudios con poblaciones diferentes y 4) plausibilidad patogenética.

Hay dos tipos de factores de riesgo: independientes (ó primarios) y secundarios. Los FR independientes causan la aterogénesis ó precipitan un evento cardiovascular. Los FR secundarios agravan los factores primarios. Se han establecido

como FR independientes la hipertensión, la hipercolesterolemia y el hábito de fumar cigarrillos. Hay autores que incluyen también la obesidad, diabetes mellitus, la disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la hipertrofia de ventrículo izquierdo.

2.b. HIPERTENSION ARTERIAL

2.b.1. DEFINICION DE HIPERTENSION ARTERIAL.- Se han considerado tres criterios para las distintas definiciones de presión arterial normal y alta. El primero de ellos se basa en las curvas de distribución normal de las presiones sanguíneas encontradas en la población. Los límites para HTA identificados de esta manera (suelen utilizarse el percentil 95 ó dos desviaciones estándar sobre la media) son, normalmente, presiones altas que no son frecuentes en la población y además son demarcaciones descriptivas sin significado biológico. Además, al definir la hipertensión por el método de distribución en la población, las demarcaciones son sesgadas por las peculiaridades étnicas ó culturales de la población estudiada. Se ha observado que existen poblaciones donde no existe hipertensión (tribus de Nueva Guinea, de las Islas Salomón, polinesios, tribus nómadas en Kenia e indios de Guatemala), y las grandes fluctuaciones entre los grados de incremento dentro de las distintas poblaciones geográficas hacen aún más difícil determinar las presiones sanguíneas "normales" por el método de distribución en la población (21). Este método puede ser de utilidad para observar los cambios que aparecen en los distintos grupos de la población en el tiempo y las diferencias entre los distintos grupos (según edad, sexo, raza, etc.)

Un segundo criterio está basado en la asociación entre niveles altos de presión sanguínea y aumento del riesgo de futuras complicaciones ó de disminución de la esperanza de vida. Pero, la presión sanguínea es una cantidad, no una cualidad que pueda ser arbitrariamente dividida en normal ó alta. Los niveles de presión sanguínea se distribuyen como una variable continua en una curva de Gauss, más que como dos patrones distintos y separados de "normal" y "alta". No hay razón para llamar a una persona hipertensa a menos que se necesite hacer algo para disminuir la presión sanguínea.

Así, se establece un tercer criterio, que es una definición operativa de HTA, que es el nivel de presión sanguínea en el que los beneficios de la acción exceden los riesgos y costes de la inactividad. Esta definición debe ampliarse dado que la acción también implica riesgos y costes y la inactividad puede implicar también beneficios (22).

Una definición operativa apropiada de HTA es el nivel de presión sanguínea en el que los beneficios (menos los riesgos y costes) de la acción exceden los riesgos y costes (menos los beneficios) de la no acción.

Los beneficios de la acción incluyen la prevención de la progresión de la hipertensión, reducción de ictus, fallo cardiaco congestivo y daño renal; la disminución de la mortalidad por infarto de miocardio y el reconocimiento de otros miembros familiares en riesgo. Los riesgos y costes de la acción incluyen asumir el rol de paciente, la interferencia en el estilo de vida, alteraciones bioquímicas con aumento del riesgo cardiovascular como la hipocaliemia por los diuréticos y la hiperlipidemia por los diuréticos y beta-bloqueantes; y los costes de la medicación y los cuidados médicos.

Los beneficios de la inactividad incluyen la continuación de una vida normal y los riesgos y costes incluyen el aumento en el riesgo cv y muerte y el fracaso para identificar otros miembros familiares con riesgo (22).

Los estudios de hipertensión diagnosticados tras una sola visita son de validez para obtener información epidemiológica aunque no pueden reflejar el diagnóstico clínico al que es preciso llegar tras varias visitas, necesario para tomar la decisión de instaurar un tratamiento antihipertensivo. Los datos de una sola visita tienden a sobrevalorar la prevalencia de HTA e infravalorar el grado de control de los hipertensos detectados ya que la TA tiende ser menor que los niveles inicialmente encontrados. En Canadá (23), encontraron una prevalencia de

143/1000 individuos que referían haber sido diagnosticados de hipertensión, pero mostraban cifras normales de TA sin hallarse bajo tratamiento.

2.b.2. LA HIPERTENSION ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.- Hasta principios del pasado siglo, la HTA constituía una afección muy inconcreta que merecía escasa atención en los tratados de medicina. Fué en la década de los 60, con la aparición de la primera medicación antihipertensiva eficaz, así como de la publicación de los resultados de los grandes estudios prospectivos de Framingham y Tecumseh (Michigan), (24) donde demostraban un aumento en el riesgo de ictus e infarto de miocardio asociado a la tensión arterial elevada, que se empezó a considerar a la HTA como un factor de riesgo cardiovascular importantísimo.

En las personas adultas, la elevación de la TA guarda buena correlación con la prevalencia de lesiones ateroscleróticas. La lesión aterosclerótica se desarrolla en el lecho vascular perfundido con presión alta, es decir, en las arterias. Esto se puede observar en algunas enfermedades que son verdaderos experimentos naturales. Por ejemplo, en la coartación de aorta, los vasos proximales a la zona de coartación, sometidos a un régimen de presión elevada, muestran lesiones más graves que los distales a esa zona. Igualmente, en los enfermos con nacimiento anómalo de una arteria coronaria, el vaso sometido a régimen de presión bajo por nacer de la arteria pulmonar no suele mostrar lesiones ateroscleróticas (25).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación positiva, fuerte y continua entre TA y riesgo de enfermedades cardiovasculares. La potencia del riesgo no es igual para las distintas complicaciones vasculares finales; así, para el caso de accidente cerebro vascular, el riesgo relativo es de 7.5 y para la insuficiencia cardiaca congestiva de 6, mientras que para la cardiopatía coronaria es tan sólo del 2.5.

En el **Estudio de Framingham** (26) se observó que los pacientes hipertensos tenían de 2 a 3 veces más incidencia de coronariopatía y 7 veces más de ictus que los normotensos y aún en la HTA límite (TAD, 90-94 mm de Hg y TAS, 140-159 mm de Hg) se encontró un 50% de aumento en la tasa de infarto de miocardio y un 300% de incremento en la tasa de ictus, en comparación con los sujetos con cifras de TA inferiores.

La combinación de los datos de nueve grandes estudios prospectivos (27) entre individuos sin historia previa de ictus ó enfermedad coronaria, ofrece que no hay un nivel de TAD por debajo del cual no hubiera riesgo de ictus ó enfermedad coronaria, aunque el grado de enfermedad era más bajo entre aquéllos individuos cuya TAD era ≤ 69 mm Hg. La fuerza de la asociación de la TAD con el ictus era mayor que para la enfermedad coronaria, aunque en términos absolutos, los efectos sobre la enfermedad coronaria eran mayores en la mayoría de los estudios por ser, en general en las sociedades occidentales, mucho más frecuente que el ictus. Diferencias prolongadas en la TAD usual de 5, 7.5 y 10 mm Hg se asociaban con diferencias en el riesgo de ictus de al menos 34%, 46% y 56% respectivamente y con diferencias en el riesgo de enfermedad coronaria de al menos 21%, 29% y 37%, respectivamente.

En el estudio **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)** (28), ensayo clínico de intervención sobre 361.662 hombres de 35 a 57 años, se observó que para los hombres distribuidos en los 5 quintiles de niveles de colesterol, la tasa de mortalidad por coronariopatía era más alta para aquéllos con $TAD \geq 90$ mm Hg que con $TAD \leq 90$ mmHg, fueran ó no fumadores.

Un estudio caso-control (29) sobre 250 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio por primera vez, actuando como controles una muestra al azar de la misma población, atribuye un 24% de los primeros infartos de miocardio a la hipertensión.

Por otro lado, los estudios de intervención han demostrado

que el tratamiento farmacológico de la HTA reduce la mortalidad total y la debida a accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardiaca congestiva en unos porcentajes muy importantes. Una visión global de 14 ensayos aleatorios sobre un total de 36.908 individuos en tratamiento farmacológico de la HTA fué llevado a cabo por Collins et al (30) y encontraron que el ictus presentaba una reducción en el riesgo relativo del 42% y para la enfermedad coronaria, la reducción fué del 14%.

El **Primary Prevention Trial (PPT)** (31), estudio de intervención multifactorial realizado en Gotenburgo (Suecia) sobre 7445 hombres de 47 a 54 años, recogió tras 10 años de seguimiento, una disminución en la incidencia de ictus de un 30% de la esperada. La enfermedad coronaria también disminuyó aunque más ligeramente, y no se observaron cambios en la incidencia de infarto de miocardio no fatal, quizás debido a que el periodo de seguimiento fué demasiado corto para apreciar el efecto sobre la enfermedad coronaria.

2.b.3. ¿TA sistólica ó diastólica como factor de riesgo?. La correlación entre TA y enfermedades cardiovasculares parece igualmente buena tanto para la TA sistólica como la diastólica. La TAD presenta un rango mucho más estrecho de valores que la TAS, por lo que se ha propuesto que para examinar la contribución de las variables al riesgo de desarrollar un evento terminal, se utilice un incremento de 10 mmHg en la TAS y de 4 mm Hg en la TAD (32).

El estudio MRFIT (33) encontró que tras 6 años de seguimiento, la mortalidad total, así como la mortalidad por enfermedad coronaria para los individuos de 50-57 años con hipertensión sistólica aislada (HSA) fué de aproximadamente 1.5 veces más que para los sujetos con HTA diastólica. El riesgo relativo de muerte por ictus en el grupo de HTA diastólica fué de 2.8 y en el grupo de HSA fué de 3.

La HTA se considera como el "asesino silencioso", como lo definía la OMS en el Año Internacional de la Hipertensión, por el elevado número de muertes que ocasiona y por la escasa sintomatología con la que normalmente cursa. El número de muertes atribuibles a HTA, según la OMS, se sitúa entre 7.000 y 8.000 por cada 100.000 habitantes (34).

En cuanto a la morbilidad, en el Reino Unido se ha calculado que aproximadamente un 20% de las bajas por coronariopatía están directamente relacionadas con la HTA (35). Además, la HTA por sí misma ó a través de sus complicaciones es fuente de una gran demanda asistencial hospitalaria y ambulatoria.

En España, en 1982, el 7.75% de las altas hospitalarias y el 7.69% de las estancias fueron debidas a enfermedades cardiovasculares. En el sector extrahospitalario, supone un 12.3% de las visitas de los médicos generales en Francia y un 4.4% en EEUU, mientras que en España dicho porcentaje oscila entre 5.7% en Jerez de la Frntera y 6.8% en Luarca, en el conjunto de la patología atendida en los centros de asistencia primaria, y un 15.9% en Greo (Castellón) y un 18% en Madrid, en el conjunto de la patología crónica (35).

La HTA también representa un serio problema económico para la comunidad por el elevado coste de los medios diagnósticos y asistenciales empleados en su tratamiento y seguimiento, así como del coste directo e indirecto derivado de la gran cantidad de horas de trabajo perdidas en incapacidades laborales tanto permanentes como transitorias (34).

En razón a estas consideraciones, el Comité de expertos de la OMS (1978) recomendó a las autoridades sanitarias de cada país que presten inmediata y prioritaria atención a esta enfermedad mediante la organización de programas ó campañas de lucha contra la HTA, adaptadas a las circunstancias y recursos de cada país, así como a cada ámbito territorial (país, región, provincia, comarca, etc.), entendiéndose como lucha todas aquéllas actividades

dirigidas a favorecer la investigación etiológica, el diagnóstico precoz, el tratamiento y la prevención de HTA y señala como parte integrante de los programas comunitarios, la realización de estudios epidemiológicos sobre detección, tratamiento y control de la HTA que permitan conocer la situación en el área geográfica donde se lleva a cabo la campaña, a fin de poder iniciar programas de intervención y, además, establecer un sistema de evaluación que permita analizar los resultados periódicamente y al final de las campañas (34).

2.b.4. MECANISMOS PATOGENETICOS DE LA ARTERIOESCLEROSIS PRODUCIDA POR LA HTA.- El mecanismo patogenético de la hipertensión arterial es en parte desconocido, pero hoy se cree debido al aumento de estrés sobre la pared del vaso, lo que constituye una agresión crónica para el endotelio vascular y el origen de las alteraciones de patrones de flujo, con aumento de la agregación plaquetaria. Este factor mecánico, junto con la liberación de catecolaminas y otras sustancias vasoactivas, aumentaría la permeabilidad del endotelio y pondría en marcha el proceso aterosclerótico.

El aumento del estrés puede producir también degeneración de la capa media arterial, medionecrosis, con la posibilidad a largo plazo, de formación de aneurismas y rotura del vaso. Este es el mecanismo aparente en los accidentes hemorrágicos cerebrales y en la disección de la aorta (25).

El estudio de ratas hipertensas (tras la administración de desoxicosterona y alta ingesta de sodio) muestra que la hipertensión induce una secuencia de cambios desde el primer mes, apareciendo cambios morfológicos en las células endoteliales e irregularidades en la superficie de la íntima. La permeabilidad de la pared arterial aumenta, permitiendo el paso de células sanguíneas circulantes dentro de la íntima donde un número importante se adhiere y también aparecen células musculares lisas que emigran desde la media y proliferarán en la íntima (36).

2.b.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.-

La presión arterial es el resultado del gasto cardiaco y de las resistencias que el árbol arterial ejerce. Ambos factores son interdependientes ya que modificaciones de las resistencias periféricas modulan el retorno venoso y, consecuentemente, la carga del corazón y su volumen de expulsión. Por otro lado, las variaciones en el gasto cardiaco modifican las resistencias periféricas por medio de procesos de autoregulación.

Los barorreceptores del árbol vascular captan inmediatamente la señal de las variaciones de presión y por medio de una actividad simpática eferente trata de controlar a corto plazo la TA. Si no se consigue un control adecuado, paulatinamente intervienen otros mecanismos que, aunque no son tan rápidos, son más potentes. Así, actúan los sistemas hormonales y a destacar el sistema renina-angiotensina. Después, puede actuar el riñón modificando la excreción de agua y sodio para ayudar a controlar el nivel tensional adecuado. Estos y otros sistemas actúan de una manera interdependiente por lo que, inevitablemente, la puesta en marcha de uno de ellos, desarrolla modificaciones en los demás y hace que el control de la TA sea una tarea compleja.

Se considera que la hipertensión es el producto de la influencia de dos tipos de factores, los genéticos y los ambientales. Los primeros actuarían como elemento permissivo sin el que la aparición de hipertensión no sería posible; los segundos serían los factores decisivos, sin los que el genotipo hipertensivo no se haría evidente. Una buena prueba de la interacción entre herencia y factores ambientales en la génesis y evolución de la HTA es la existencia de ratas hipertensas predispuestas genéticamente, incluso cuando son sometidas a dietas normosódicas, en las que su predisposición se ve acelerada por una sobrecarga salina (37).

La relación entre factores ambientales y genéticos es un

hecho demostrado por los movimientos migratorios de poblaciones que sufren una subida en la TA al trasladarse a un estilo de vida occidental desde uno de subsistencia (38).

2.b.5.a Factores genéticos.- Se ha hallado de modo consistente una asociación entre antecedentes familiares de hipertensión y la aparición de la misma. También se ha encontrado en niños de padres hipertensos (al menos uno de ellos), un aumento en las cifras medias de TA en comparación con hijos de normotensos (39)(40).

Hay una serie de variables bioquímicas que reflejan la etiología hereditaria de la HTA esencial. Los individuos con antecedentes familiares de HTA presentan niveles significativamente más elevados de calcio y noradrenalina (41), y variación característica en el patrón electroforético (25).

Experimentos sobre animales (42) soportan la teoría de que el factor hereditario está mediado a través del riñón. Cuando se transplantan riñones de ratas hipertensas a normotensas, éstas presentan aumentos de la TA y al contrario, cuando los riñones de las ratas normotensas se transplantan a las genéticamente hipertensas, las presiones sanguíneas disminuyen. No se ha comprobado una herencia dominante mendeliana y parece probable un modelo poligénico.

Por último, existen estudios que han demostrado que el transporte de cationes a través de la membrana celular está alterado en pacientes con hipertensión (25), lo que ha llevado al concepto de "membranopatía". Esta denominación incluye una serie de anomalías presentes en todas las membranas celulares del organismo, que afectan a la función transportadora de iones y que llevarían a un control insuficiente del calcio intracelular (43).

Raza.- La prevalencia de hipertensión es 2 veces más alta entre negros que entre blancos y las complicaciones que se

desarrollan lo hacen mucho más en aquéllos. Al estudiar la disponibilidad histórica de sal en distintos países del Oeste africano en relación con las prevalencias de HTA, Wilson (44) encontró que en aquéllos países (Senegal y Gambia) donde la sal ha sido históricamente disponible, las presiones sanguíneas son bajas, mientras que en Nigeria, donde hasta hace 20 años era un mineral precioso, las presiones arteriales son altas. El autor propone que en estos individuos, la capacidad para conservar el sodio al vivir en áreas deprivadas del mineral, puede haberse desarrollado de tal forma que ahora muestran una hipertensión inducida por la sal, que puede ser la causa de la mayor prevalencia encontrada en los afroamericanos. Se ha demostrado que los negros excretan, tras una infusión, el sodio más lentamente que los blancos, así como que presentan niveles inferiores de renina (45).

2.b.5.b. Factores ambientales.

Sodio.- Hay un gran número de estudios antropológicos y epidemiológicos que han puesto de manifiesto una clara relación entre la ingesta de sal y la prevalencia de hipertensión entre las distintas poblaciones. Cuando la ingesta diaria de Na en la dieta es inferior a 60 mmol, tal como ocurre en poblaciones muy primitivas, la prevalencia de hipertensión es prácticamente nula. Por el contrario, cuando la ingesta diaria supera los 400 mmol, como sucede entre los pobladores de las zonas montañosas del Japón, la prevalencia de HTA es del 40%. En aquéllas poblaciones cuya ingesta diaria oscila entre los 60 y 400 mmol, la prevalencia de HTA fluctúa entre los dos extremos citados en relación a la cantidad de sal ingerida (37).

Dentro de las mismas poblaciones, los estudios de correlación entre la ingesta habitual de sodio y la presión sanguínea dentro de los países industrializados han sido casi siempre negativos (46), tanto cuando la ingesta de sodio se ha calculado a partir de encuestas de recuerdo como cuando se ha analizado la excreción urinaria de sodio en 24 horas como indicador del consumo del ión.

Como concluyen Luft y Weinberger, "es improbable que una ingesta alta de sodio aumente la presión sanguínea de la mayoría. Si así fuera el caso, la presión sanguínea de las personas dentro de una población dada se correlacionaría con su ingesta de sodio y los sujetos hipertensos comerían y excretarían más sodio que los sujetos normales. No parece ser este el caso; como alternativa, es posible que sólo una minoría susceptible dentro de una población experimentará un aumento de la presión sanguínea cuando sea expuesto a alta ingesta de sodio. Así, si el rango de la ingesta de sodio dentro de esa población es relativamente pequeño, no se encontrará correlación entre la presión arterial y la ingesta de sodio (47)". Luego el efecto del sodio de la dieta sobre los niveles de presión sanguínea sólo pueden ser demostrados en los límites extremos de la ingesta.

A nivel fisiológico, la regulación y mantenimiento del sodio orgánico es controlado por la interrelación entre el catión y algunos sistemas, que incluyen el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático, las concentraciones en suero de sodio y potasio, el sistema kalicreína-quinina y las prostaglandinas. Estos mecanismos de control facilitan su eliminación en caso de exceso de sodio ó su retención en caso de una disminución en su consumo.

Cuando la concentración de sodio está reducida, a nivel de la mácula densa ocurre una liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular produciendo respuestas fisiológicas que tienden a restaurar el balance de sodio. La liberación de renina genera angiotensina (Ag) II y III. La angiotensina II constriñe el músculo liso arteriolar aumentando la TA. La Ag II y III estimula la liberación de catecolaminas y aldosterona desde la médula y corteza renal, respectivamente. La aldosterona actúa sobre el túbulo distal del riñón promoviendo la reabsorción activa de sodio y agua y la excreción de potasio (48).

En 1976, Tuck clasificó a los hipertensos esenciales en

normorespondedores y anormalmente respondedores según la respuesta del sistema renina-angiotensina-aldosterona a una sobrecarga importante de volumen. Los sujetos normorespondedores presentaron una supresión más rápida de la actividad de la renina plasmática, con una menor ganancia de peso, mayor natriuresis y menor incremento de la presión arterial. Los sujetos anormalmente respondedores mostraron una respuesta contraria. En 1978, Kawasaki, definió como sal-sensibles a aquéllos pacientes en los que la tensión arterial media aumentaba en un 10% a la semana de pasar de una dieta hiposódica a otra rica en sal. Estos pacientes tenían un comportamiento paralelo al de los anormalmente respondedores (49).

Hay una gran heterogeneidad en la respuesta a la restricción de sal confirmando el hecho de la existencia de una sub-población de sujetos con HTA esencial sal-sensibles (50) (51) (52) (53).

Anomalías del riñón.- Las experiencias sobre ratas genéticamente hipertensas implican al riñón en el proceso para desarrollar la HTA. La dificultad de excreción renal de sodio podría llevar a un acúmulo de éste en el organismo que, a su vez, desarrollaría una expansión del volumen circulante. Dahl ha propuesto que la dificultad de excreción renal de sodio transmitida genéticamente podría dar lugar, como efecto compensador al aumento en plasma de una sustancia natriurética, que simultaneando su acción excretora de sodio tuviera efecto hipertensor. Así se ha demostrado el aumento en plasma y orina de sustancias saluréticas inhibitoras del transporte activo de sodio (37).

Una de estas sustancias es el factor natriurético oubaína-like que aumenta la excreción urinaria de sodio al disminuir su reabsorción tubular por bloqueo de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ del polo vascular. Pero su acción inhibitora también se produce en las células musculares lisas vasculares y neuronas noradrenérgicas, por lo que participa en el aumento de la reactividad vascular. La inhibición de la bomba puede tener algún papel en aumentar las

resistencias periféricas, ya sea a través de un aumento en la liberación de noradrenalina ó disminución en su recaptación y un efecto directo sobre el músculo liso, aumentando su contractibilidad y reactividad por el aumento de sodio intracelular (48).

Otra sustancia implicada es el factor natriurético atrial (FNA) ó atriopeptina, que es un péptido segregado por las aurículas con actividad natriurética y vasorelajante. Se libera al torrente sanguíneo cuando se eleva la presión de la aurícula izquierda, ya sea por expansión de volumen, por la presencia de agentes vasoconstrictores, inmersión en agua, taquicardia auricular ó dietas ricas en sodio. Sus efectos están mediados en gran parte por aumento de los niveles intracelulares de GMP cíclico. A nivel renal, la infusión de FNA en animales de laboratorio produce una rápida y transitoria natriuresis y diuresis y una moderada caliuresis. A nivel tubular parece existir una disminución de la reabsorción de sodio en los túbulos distal y colector, efecto que no depende de la inhibición de la bomba de sodio, sino que se ha explicado por aumento en la filtración glomerular al inducir dilatación arteriolar aferente, por aumento en el flujo sanguíneo renal ó a nivel medular ó papilar. También tiene un efecto directo a nivel tubular, ya sea promoviendo la secreción proximal de sodio ó disminuyendo su reabsorción a nivel distal (48). A nivel del músculo liso vascular es un potente vasorelajante.

Aunque no se sabe a ciencia cierta cuál es la lesión responsable de la dificultad en la excreción de sodio, se han propuesto diversos mecanismos. Entre ellos, un defecto en la producción renal de prostaglandinas, lo que aumentaría la rabsorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle y túbulo colector; el aumento en el espesor de la barrera de filtración glomerular podría explicar la HTA en individuos mayores de 40 años y en los de raza negra y, en general, en los hipertensos esenciales (37).

También se ha postulado que haya una sobrecontracción de las arteriolas aferentes de las nefronas corticales en respuesta a un aumento fisiológico de la presión sanguínea en los hipertensos genéticos, provocando una disminución del flujo plasmático de las nefronas corticales y de la presión pericapilar tubular, aumentando el componente pasivo del agua proximal tubular y la reabsorción de electrolitos, fundamentalmente, sal y calcio. El plasma y el volumen extracelular tenderían a aumentar, pero sería compensado por el flujo continuo a las nefronas yuxtamedulares, que no son autoregulables, por lo que un aumento en la presión sanguínea hace que aumente su flujo y tiende a lavar el gradiente de concentración osmolar en la médula y reducir la capacidad de concentración del riñón, por lo que el volumen extracelular y plasmático pueden no estar aumentados a pesar de la retención de sal por los riñones (54).

Anomalías de los sistemas de transporte transmembranarios.-

Además del aumento en la reabsorción renal de Na^+ con la consiguiente expansión del volumen extracelular, también están implicadas anomalías genéticas de los sistemas de transporte del sodio a través de las membranas celulares. Se ha detectado un aumento del contenido intracelular de Na^+ en hematíes y leucocitos de hipertensos esenciales, lo que también se ha confirmado en otros tipos de células más directamente implicadas en la fisiopatología de la HTA. Este hallazgo también se ha encontrado en hijos de hipertensos. Sin embargo, no todos los autores lo han objetivado y aunque la curva de distribución del sodio intracelular en la población hipertensa está sesgada hacia los valores más altos, existe una gran variación individual (55). Un análisis estadístico de los datos procedentes de 20 artículos que describían el estudio de 965 pacientes con HTA y 1857 controles reveló un aumento significativo en el valor medio del contenido en sodio de eritrocitos de sujetos con HTA. La diferencia media era de un 13% (56).

En las células, la concentración intracelular de sodio está regulada fundamentalmente por dos sistemas de transporte. Por un

lado, la difusión pasiva que es responsable de un flujo neto de entrada de Na^+ al interior de la célula y de un flujo neto de salida de K^+ . Ambos iones se mueven a favor de un gradiente electroquímico sin que se requiera consumo energético para su transporte. Por otro lado, la bomba de sodio ó ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, sensible a la oubaína, que provoca un flujo neto de sodio al exterior de la célula mediante el intercambio de 3 moléculas de Na^+ por 2 de K^+ . Este sistema utiliza la energía procedente de la hidrólisis del ATP y genera un gradiente electroquímico a ambos lados de la membrana.

Además de estos 2 sistemas, intervienen otros como el cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+$, responsable de pequeños flujos acoplados de ambos iones hacia el exterior de la célula y el contratransporte $\text{Na}^+\text{-Na}^+$, que intercambia una molécula de Na^+ intracelular por otra extracelular. Pero el litio y el hidrógeno pueden sustituir al sodio y ser responsable de una parte de la reabsorción de Na^+ a nivel del túbulo contorneado proximal del riñón (37).

Las anomalías del metabolismo celular del sodio descritas en la HTA esencial, hacen referencia al aumento de su concentración intracelular debido a trastornos de los sistemas de transporte de los que depende su movimiento a ambos lados de la membrana.

El aumento de la difusión pasiva ha podido ser detectada entre 1 y 12% de los hipertensos esenciales. El que en estos pacientes, la concentración intracelular de sodio sea normal ó esté elevada, dependerá de la existencia y magnitud de un aumento simultáneo de las velocidades de extrusión de Na^+ por parte de la bomba de sodio y del sistema de cotransporte, que actúan como sistemas compensadores (57).

Frente a una sobrecarga salina, se producirá una liberación del factor natriurético oubaína-like en respuesta a la expansión del volumen del LEC, que bloqueará la bomba de sodio del polo vascular del túbulo renal y condiciona el aumento de la natriuresis al impedir su reabsorción. Simultáneamente, en la

fibra muscular lisa arteriolar, el bloqueo de la bomba determina que el cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+$ sea el único sistema disponible para eliminar el exceso de sodio intracelular.

Un segundo tipo de anomalía capaz de aumentar la concentración intracelular de sodio es una alteración de la bomba de sodio. Se ha indicado que entre el 8 y 25% de los hipertensos esenciales presentan una anomalía intrínseca de la bomba de sodio que no depende de la presencia de un inhibidor circulante, sino que presentan una disminución de la afinidad aparente de la ATPasa para el $\text{Na}^+\text{-K}^+$ para el Na^+ intracelular (55). En la mayoría de estos hipertensos, la velocidad máxima de la ATPasa se halla aumentada como mecanismo compensador.

En una situación de sobrecarga salina crónica con liberación del factor natriurético oubaína-like, el consecuente bloqueo de la bomba en las fibras musculares lisas arteriulares determina que el cotransporte no sea capaz, por sólo de extruir el exceso de sodio.

También se ha demostrado en individuos HTA esenciales, un descenso en la actividad del sistema de cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Esta anomalía ha sido detectada entre el 18 y 39% de los pacientes y al igual que en el caso de la bomba, da lugar a una dificultad en la extrusión de sodio, pues los hematíes requieren mayores concentraciones intracelulares del catión para conseguir el mismo nivel de estimulación que un individuo normal (55).

Las anomalías del contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ se ha estimado entre un 26 y 49% de los HTA esenciales, dependiendo de la edad, raza y existencia de historia familiar de hipertensión. Se ha postulado que el sistema de contratransporte sería capaz de intercambiar Na^+ por H^+ a nivel del TCP del riñón (55). El aumento de la velocidad máxima de este sistema podría suponer un incremento de la reabsorción tubular de Na^+ y ser un mecanismo directamente implicado en la patogenia de la HTA esencial. Esta alteración podría representar la supuesta anomalía renal genética

que ha sido implicada en la etiopatogenia de la HTA esencial (58).

Aunque la actividad de este sistema no debe ser considerado únicamente como fenómeno determinado genéticamente y se han hallado evidencias de que otro tipo de factores alteran este sistema de contratransporte: hemodiálisis, uso de anticonceptivos, hipocaliemia y programas de entrenamiento físico (56).

Consecuencias de la retención de sodio. - Hasta aquí, se han revisado las diferentes anomalías en el transporte transmembranoso del sodio que pueden llevar a un incremento de su concentración intracelular. El aumento del tono vascular dependiente de este incremento es el punto clave que permite relacionar las alteraciones del transporte iónico con la etiopatogenia de la HTA esencial. Varias hipótesis han tratado de explicar esta relación. Una de ellas es que se produciría una sobrecarga acuosa de la pared vascular promovida por el aumento de sodio que daría lugar a incremento del tono y aumento de las resistencias periféricas, pero esto no ha podido ser demostrado "in vivo" (59).

Otra hipótesis es que la inhibición de la bomba de sodio puede resultar en una despolarización de la membrana celular capaz de producir un aumento de la contractibilidad de forma directa ó indirecta. En este sentido, se postula que la inhibición de la bomba podría dar lugar a un aumento de la sensibilidad a las sustancias vasoconstrictoras, especialmente a las catecolaminas. Otros estudios sugieren que la concentración intracelular de sodio puede regular la unión de los receptores adrenérgicos de la membrana con sus agonistas, y un aumento de sodio disminuiría la afinidad de los receptores alfa-2 adrenérgicos centrales (vasodepresor) por los neurotransmisores agonistas en aquéllas áreas del SNC que se supone ejercen una acción simpático-inhibitoria sobre el árbol vascular periférico, y por tanto, un efecto depresor constante. La desinhibición

simpática resultante llevaría a un estado hiperadrenérgico con elevación de la presión sanguínea (60).

Por otra parte, se ha caracterizado en células directamente relacionadas con el control de la presión arterial como son las neuronas noradrenérgicas, las fibras musculares lisas vasculares y las células de los túbulos renales un contratransporte $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$.

El aumento del sodio intracelular en las dos últimas puede dar lugar a :1) despolarización de la membrana citoplasmática y apertura de los canales de Ca^{++} potencial-dependientes; 2) aumento de la recaptación de noradrenalina en las terminaciones noradrenérgicas presinápticas por parte del contratransporte $\text{Na}^+\text{-noradrenalina}$, con la consiguiente apertura de los canales de calcio receptor-dependientes y 3) aumento de la entrada de calcio por el contratransporte $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$. La consecuencia final en todos los supuestos sería la entrada del ión calcio y el consiguiente aumento de su concentración libre citosólica, responsable final del aumento del tono vascular y de las resistencias periféricas (59).

Calcio.- El calcio juega un papel fundamental en la contracción muscular tanto del corazón como del músculo estriado y de las diversas formas de músculo liso incluido el vascular. Este papel y el hecho de que el aumento de las resistencias vasculares periféricas sean el factor central de la HTA esencial establecida son las bases del interés en investigar la regulación del calcio celular en la misma. Muchas de las hipótesis que implican a las anomalías del transporte de iones con la HTA consideran el calcio intracelular como el mediador final común del tono vascular (43).

Mecanismos de la contracción del músculo vascular.- La contracción del músculo liso vascular inducida por un agonista (hormonas y neurotransmisores) está mediada por la entrada de calcio a través de canales, dependientes e independientes de

voltaje, ó por medio del agonista a su receptor específico de la membrana. Este receptor, a través de su acoplamiento a la proteína G produce la activación de una fosfodiesterasa específica, la fosfolipasa C, que cataliza la hidrólisis de un fosfolípido situado en la lámina interna de la membrana plasmática, denominado fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂), generando dos mensajeros intracelulares, el inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃) y el diacilglicerol (DAG). La angiotensina II y la vasopresina actúan mediante este mecanismo y, si bien cada una utiliza sus propios receptores específicos, ambas se potencian de manera aditiva.

El IP₃ al ser hidrofílico, puede atravesar fácilmente el medio acuoso citosólico y actuar sobre las organelas intracelulares donde moviliza el calcio intracelular que junto con el que entra a través de los canales puede estimular la formación del complejo Ca⁺⁺-calmodulina, la miosincinasa de cadena ligera que media la fosforilación de la cadena ligera de miosina. Esta fosforilación permite a la miosina interactuar con la actina, provocando la contracción del músculo liso. Aunque en general se considera que la fosforilación de la miosina es suficiente para el inicio de la contracción del músculo liso, es evidente que la misma no es esencial para el mantenimiento del tono del músculo liso vascular.

Por su parte, el DAG, que es hidrofóbico, permanece en la membrana donde activa la proteincinasa C (PCC) por un proceso que requiere Ca⁺⁺ y fosfatidilcolina y ayuda a una contracción sostenida de la célula muscular lisa. El DAG se degrada rápidamente hacia nuevos fosfolípidos y hacia la producción de ácido araquidónico que genera otros mediadores como las prostaglandinas. Además, la PCC activa el intercambiador Na⁺/H⁺, actuando por tanto como regulador del Ph intracelular. Aunque no se conoce el papel exacto que juegan los cambios que se producen en el Ph intracelular tras el estímulo de un agonista, existen evidencias experimentales que sugieren que el aumento del Ph

intracelular, al favorecer la liberación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico puede potenciar la contracción del músculo liso vascular. Por el contrario, la disminución del Ph intracelular, al producir un desplazamiento competitivo del Ca^{++} unido a las proteínas contráctiles, por los H^+ puede reducir la respuesta contráctil.

El Ca^{++} intracelular se encuentra en forma libre y unido a diversas proteínas ó depositado en varias organelas de la célula. La concentración de Ca^{++} libre citosólico es de alrededor de 100 nM, aproximadamente 20.000 veces menor que la concentración de Ca^{++} en el medio extracelular. El nivel de Ca^{++} en el citosol está controlado por mecanismos que transfieren Ca^{++} a través de la membrana plasmática y por la captación y liberación de Ca^{++} por las organelas ó las membranas intracelulares. El Ca^{++} penetra en la célula a favor de un gradiente de concentración por canales sensibles ó insensibles al potencial de membrana.

Experimentos "in vitro" han demostrado que el influjo de calcio en membranas de hematíes está positivamente correlacionado con la proporción de colesterol en esa membrana. Se ha sugerido que la HDL está involucrada en la modulación del canal del calcio, ya sea directamente al interactuar con las proteínas del canal ó con una de sus subunidades ó indirectamente por influir el grado de aclaramiento celular del colesterol. Se especula que el incremento intracelular de colesterol induce una disregulación del canal del calcio que origina una sobrecarga celular de éste. A su vez, la sobrecarga crónica de calcio celular lleva a una disfunción de la membrana y a necrosis celular por agotamiento de los depósitos energéticos de fosfato. El círculo se cerraría si la deplección de energía y el aumento de la calcificación reducen el aclaramiento celular de colesterol (61).

Para mantener una baja concentración de Ca^{++} citosólico, una bomba localizada en el interior de la célula permite su secuestro en los depósitos intracelulares y otra localizada en la membrana plasmática transporta el ión hacia el espacio extracelular. Esta

última bomba es una Ca^{++} -ATPasa con alta afinidad y baja capacidad y es un intercambiador obligatorio de H^+ . En situación de reposo celular es el encargado de extruir Ca^{++} constantemente a baja velocidad. En algunos tipos de células se ha demostrado la existencia en la membrana plasmática de un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, que es bidireccional, de baja afinidad y alta capacidad e intercambia 3 Na^+ por 1 Ca^{++} (62).

La mitocondria puede captar Ca^{++} cuando las concentraciones en el citosol son muy altas y en las células musculares lisas existe una organela intracelular especializada, el retículo sarcoplásmico que sirve como depósito desde donde puede ser rápidamente liberado durante la activación celular. Durante ésta, el Ca^{++} citosólico aumenta a niveles submicromolares. Esta elevación es bifásica y consiste en un componente inicial rápido debido a la liberación de Ca^{++} desde los depósitos internos y de un componente más retrasado debido a la entrada a través de la membrana plasmática. Tras el pico, una parte de Ca^{++} es inmediatamente recaptado por el retículo sarcoplásmico y el resto es extruido por la Ca -ATPasa de la membrana plasmática y por la activación del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. De esta manera, el calcio citosólico retorna a los niveles basales (43).

Calcio-hipertensión.- El aumento del tono vascular en la hipertensión puede ocurrir por: 1) un incremento del calcio citoplasmático ya sea por aumento en la entrada de Ca^{++} basal y/ó incremento en la entrada y movilización de Ca^{++} inducidos por un agonista ó por una alteración de la ATPasa extrusora de Ca^{++} , 2) un cambio en la sensibilidad al calcio del aparato contráctil sin cambio en el calcio citoplasmático ó 3) una combinación de ambas posibilidades. La gran efectividad de los bloqueantes de los canales del calcio indican que un incremento en el calcio citoplasmático causado por una entrada de calcio es esencial en muchos tipos de contracciones, y parece que muy pequeños cambios en el calcio citoplasmático ocasionan grandes efectos en la fuerza del músculo contráctil (63).

También se ha sugerido un aumento en la actividad de la PCC que puede contribuir a la elevación del tono vascular en la hipertensión (43).

McCarron en su hipótesis del calcio propone que la reducción de calcio en la dieta, al depleccionar el calcio de sus lugares de depósito en la membrana puede aumentar el flujo de calcio. Como consecuencia, la célula muscular lisa vascular es menos estable y el tono vascular y la reactividad están aumentadas, con el resultado de la elevación de la resistencia periférica. El autor propone que la suplementación de calcio en la dieta influiría en los mecanismos primarios intracelulares que regulan las concentraciones de calcio libre citosólico (64) (65).

Los estudios epidemiológicos indican que los individuos hipertensos muestran una menor ingesta de calcio que los normotensos (66) (67), una disminución en las concentraciones de calcio plasmático (68), y que tras la suplementación de calcio en la dieta, ocurre una disminución paralela de la tensión arterial (69) (70) (71) (72).

Por otra parte, los hipertensos muestran mayores pérdidas de calcio en la orina. Este hecho se ha explicado por: 1) el aumento de calcio urinario está relacionado con el aumento de la ingestión de ClNa en individuos hipertensos sal-sensibles; 2) que exista un defecto primario en la reabsorción renal de calcio en los hipertensos. Se ha demostrado a nivel experimental una disminución en el transporte activo del calcio mediado por la bomba Ca-ATPasa a nivel intestinal. Aunque la disminución en la actividad de la bomba Ca-ATPasa puede simplemente reflejar una inadecuada exposición al calcio de la dieta y como resultado un fracaso en la activación de la bomba (64).

En cuanto a la vitamina D, se ha demostrado en ratas espontáneamente hipertensas, que la exposición a dietas bajas en calcio no estimula la producción de Vit D a los niveles que lo hace en ratas control. McCarron propone que esto se debe al

aumento que ocurre a nivel intracelular de calcio que es entendido por la enzima 1-alfa-hidroxilasa como señal para suprimir la producción de Vit D.

Por lo que se refiere al hiperparatiroidismo, aunque ha sido en el pasado relacionado con el riesgo de hipertensión, ésta podría ser más una complicación a largo plazo de la hipertensión más que como una causa de la misma. En sí misma, la PTH tiene un efecto vasodilatador. La baja ingesta de calcio, emparejado a la disminución en el transporte a nivel intestinal y renal inducirá una serie de eventos que abocarán a un incremento de la PTH, disminución del calcio libre extracelular y aumento del calcio citosólico intracelular. Se ha observado que al aumentar la ingesta de calcio, dentro del rango normal, se reducen significativamente los niveles anormalmente elevados de PTH en individuos con hiperparatiroidismo "primario" (64).

Esta hipótesis del calcio no está uniformemente aceptada y en su contra se ha argumentado (73) (74):

1.- Que la evidencia epidemiológica no es concluyente por no ser universal el efecto.

2.-La medición de calcio en suero es difícil por el efecto de hemoconcentración que supone el torniquete y otras maniobras (alcohol, terapia diurética, sexo, edad).

3.-El aumento de calcio en orina se puede deber al incremento en la ingesta y excreción de sodio.

4.-Los niveles elevados de PTH pueden reflejar un nivel de calcio ionizado bajo secundario a una disminución en la absorción intestinal de calcio.

Como esquema unificador entre el sodio y el calcio y sus relaciones con la presión sanguínea se ha propuesto que el sistema renina-angiotensina-aldosterona y las hormonas reguladoras del calcio funcionan coordinadamente para mediar los efectos sobre la presión sanguínea de diferentes ingestas en la dieta de sodio y calcio al alterar la captación y disposición de

estos minerales. A su vez, éstas hormonas serían reguladas por los niveles de calcio y otros iones dentro de los distintos compartimentos celulares. Los diferentes estados metabólicos de las distintas hormonas explicarían las distintas respuestas obtenidas con la misma maniobra dietética. Las interrelaciones entre las hormonas reguladoras del calcio y los factores volumen-renina pueden ayudar a explicar la capacidad de la sal en la dieta para aumentar la presión sanguínea parece estar íntimamente relacionada a su capacidad para alterar el metabolismo del calcio (75).

Cloro.- Un estudio sobre 5 individuos hipertensos esenciales mostró que un suplemento de cloruro sódico producía aumentos significativos en las presiones diastólicas como sistólicas, pero una cantidad equimolar de sodio administrado en forma de citrato sódico no producía esos incrementos, que volvían a presentarse una vez que se reintroducía el cloruro sódico, por lo que los autores postulan que el citrato, ó su metabolito, el bicarbonato, puede limitar el aumento en el volumen plasmático y la presión sanguínea inducida por el sodio. También surge como posibilidad que el ión cloro por sí mismo contribuya a aumentos de la presión sanguínea, ya que se han encontrado alteraciones en las concentraciones de éste en eritrocitos de hipertensos (76).

Potasio.- Varios estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la ingesta de potasio y la TA. La deplección de potasio se asocia a una retención de sodio, que aparece aún con la supresión de la aldosterona y en ausencia de alteraciones significativas en la filtración glomerular y flujo plasmático renal (77).

Proteínas.- Los aminoácidos que contienen las proteínas ingeridas con la comida son utilizadas tanto para la síntesis proteica como para su utilización como neurotransmisores ó

precursores de su síntesis. El triptófano, la tirosina y la histidina ejercen un control sobre la síntesis de los neurotransmisores serotonina, catecolaminas e histamina, respectivamente, por lo que éstos pueden ser influidos por el consumo de aquéllos en la dieta. Se ha sugerido que las proteínas son un factor dietético que influye sobre la regulación de la presión sanguínea (78).

Estado civil.- Aunque las tasas de mortalidad ajustadas por edad para todas las causas y para las enfermedades cardiovasculares son menores para los casados (hombres y mujeres) que para los solteros, viudos y divorciados, la relación entre el estado civil y la presión sanguínea es menos clara. El estar casado incluye una gran variedad de "estados" y relaciones y éstos parecen tener un mayor poder de influencia sobre la presión sanguínea que el mero hecho del matrimonio.

Así, un estudio que examinó la relación entre una serie de factores maritales y la presión sanguínea concluyó que la semejanza en el comportamiento y características de los esposos (específicamente, nivel de educación, status ocupacional, similitud en la edad, patrones de ejercicio, ingesta de sal y tabaquismo) se asociaba con menores presiones sanguíneas en los maridos pero más altas en las esposas. El nivel de educación y el status ocupacional no se relacionaron significativamente con la presión sanguínea. La responsabilidad de las tareas caseras se asoció con presiones sanguíneas más altas en las mujeres (79).

Como parte del Connecticut High Blood Pressure Program, estudiaron la concordancia de las cifras de TA entre esposos, encontrándose una correlación significativa, aún tras el análisis de regresión múltiple que incluía otros factores de riesgo tales como edad, obesidad, ingesta de sal, status socio-económico, renta, educación, ocupación, tabaquismo y ejercicio de ambos esposos. Los autores apuntan la falta de comunicación ó el efecto sobre la pareja del esposo/a enfermo/a (80).

IIc. TABAQUISMO

El tabaco está considerado como el más importante de los factores de riesgo modificables. Es un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio, muerte súbita, enfermedad vascular periférica e ictus. Según un estudio de la American Cancer Society, en el que participaron 1 millón de hombres y mujeres americanos, la cardiopatía coronaria justificaba a los 6 años de seguimiento, casi la mitad del exceso de muertes atribuibles al tabaco. Los mayores riesgos relativos relacionados con el tabaco aparecen en los grupos de edad más jóvenes y una proporción inusualmente alta de individuos con cardiopatía coronaria prematura son fumadores. El fumar es el FR más común y poderosamente asociado con cardiopatía coronaria prematura (81).

Según los datos de mortalidad por sexo y causas de muerte obtenidos del Movimiento Natural de la Población española del año 1983 (82), el porcentaje de muertes atribuibles al tabaco por cardiopatía isquémica fué de 26.8% para varones y de 28.7% para mujeres. Para el accidente cerebro vascular agudo, fué del 16.67% (14.6% en varones y 25.1% para mujeres) y para la enfermedad vascular periférica, del 4.79% (4% y 7.7% para varones y mujeres, respectivamente).

En el estudio MRFIT (28), para cada uno de los 5 quintiles en que se clasificaron los niveles de colesterol, la mortalidad por coronariopatía era más alta para los fumadores que para los no-fumadores. Los resultados del LRCPS (83) indican que la mortalidad era ligeramente más alta en los ex-fumadores que en los nunca fumadores y aumentaba conforme con el nivel de consumo de cigarrillos. El riesgo relativo para los fumadores de 20 cigarrillos/día para enfermedad cardiovascular fué de 1.92 y de 1.94 para enfermedad coronaria. En las mujeres, los riesgos relativos eran más altos: 2.76 para enfermedad cardiovascular y

3.17 para enfermedad coronaria.

En la valoración de la aterogénesis inducida por el tabaco influyen diversos factores. En primer término, el número de cigarrillos fumados diariamente; estadísticamente, se demuestra que fumar 20 cigarrillos al día duplica la incidencia de cardiopatía isquémica. En segundo lugar, se ha podido observar una clara relación de dicho incremento con la profundidad de las inhalaciones, edad a la que se inició el hábito tabáquico y duración total del mismo. En general, los fumadores de pipas ó puros muestran una menor incidencia de cardiopatía isquémica que los que consumen cigarrillos, lo que obedece a que los primeros no inhalan el humo (84). En cambio, no existen diferencias entre cigarrillos rubios y negros y el consumo de cigarrillos con filtro ó de presentaciones bajas en nicotina y alquitrán no hace disminuir la potencialidad aterógena de forma significativa, quizás porque el fumador tienda a compensar con más inhalaciones ó éstas más intensas la disminución de nicotina ó incluso con mayor número de cigarrillos (85) (86).

El Honolulu Heart Program (87) encontró que los fumadores mostraban de 2 a 3 veces más riesgo de ictus que los no fumadores. Esta asociación era independiente de la TAS, TAD y del estado de hipertensión. Se vislumbra la posibilidad de que aumentos agudos de la TA agraven la situación de una debilidad arterial causada directamente por el tabaco. Otro estudio casos-control sobre 422 casos con un primer episodio de isquemia cerebral, encontró de 3-4 veces más riesgo de isquemia cerebral en fumadores que en no-fumadores. Después del cese del hábito, el riesgo relativo disminuía gradualmente durante 10 años, lo que indicaría que el riesgo es principalmente debido a la formación de ateroma, más que a efectos hematológicos que puedan revertir más precozmente (88).

En las mujeres, los datos del Nurses Health Study (89) confirman la asociación fuerte e independiente entre el hábito de fumar cigarrillos y enfermedad coronaria, con dependencia

entre el grado de fumadora (divididas en 6 categorías) y la enfermedad coronaria, situándose las grandes fumadoras (≥ 45 cigarrillos/día con un riesgo 11 veces más alto que las no-fumadoras. También confirmaron el hallazgo encontrado en varones en el sentido de un aumento del riesgo si coexistían otros factores de riesgo como hipertensión e hipercolesterolemia. Este estudio también demostró que el riesgo de ictus era mayor entre las mujeres fumadoras. Para las grandes fumadoras, el riesgo era 6 veces mayor que para las no-fumadoras. En concreto, para la hemorragia subaracnoidea, las fumadoras presentaban más de 4 veces riesgo que las no fumadoras (90).

El tabaco actúa sinérgicamente con otros factores aterógenos, tales como la hipercolesterolemia y/o la hipertensión. La combinación de 2 de estos factores multiplica por 9 el riesgo de cardiopatía isquémica y si se combinan los 3, el factor multiplicador es igual a 16. El estudio MRFIT calculó que el fumar cigarrillos es equivalente a un aumento en la concentración de colesterol de 75 a 100 mg/dl en su efecto sobre el riesgo coronario (91).

Los fumadores pasivos están sujetos a incremento del riesgo (92); así, las mujeres cuyos maridos fuman, padecen cardiopatía isquémica con una frecuencia 14.9 veces superior a aquéllas cuyos maridos no fuman (84).

2.c.1. MECANISMOS ATEROGENOS DEL TABACO. Revisaremos los de la nicotina y el monóxido de carbono por ser los que más claramente se han demostrado patógenos.

2.c.1.a. Dependientes de la nicotina.-

La nicotina es el principal alcaloide contenido en el tabaco y en el humo procedente de su combustión. Se absorbe muy bien por vía transpulmonar como consecuencia de la inhalación del humo y también por vía digestiva disuelta en la saliva. Hay además una

pequeña absorción transmucosa en la propia orofaringe. La excreción se efectúa prácticamente en su totalidad por la orina y su aclaramiento depende del ph de la orina. A más acidez, se elimina más nicotina.

Sobre el sistema cardiovascular la nicotina aumenta la frecuencia cardíaca, la TA sistólica y diastólica y produce una vasoconstricción periférica (93)(94). En un estudio sobre normotensos sanos sobre los efectos de la inhalación aguda de tabaco (2.2 mg de nicotina) valoraron las elevaciones de sistemas hormonales relacionados con la TA distintos de la respuesta adrenérgica. Encontraron aumentos de aldosterona, quizás producido por el incremento en los niveles de ACTH y probablemente también relacionado con un aumento en la actividad de la enzima convertidora, que se sigue a los 10 y 20 min de iniciado el estímulo tabáquico agudo (94).

1.- Producción de daño endotelial.- Tiene un efecto de facilitación en la transmisión ganglionar postsináptica de tipo muscarínico y por ello aumenta la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas y de adrenalina en la médula suprarrenal. Las catecolaminas endógenas tienen probada capacidad de lesionar el endotelio vascular (84).

2.- Alteraciones en la coagulación.- Se ha demostrado que la nicotina influencia el tiempo de trombina y la respuesta de las plaquetas a una serie de agonistas de la agregación "in vitro". Estas alteraciones parecen atribuibles a efectos directos de la nicotina en unas ocasiones, y a la liberación de catecolaminas ó al incremento de ácidos grasos libres en otras. Además, la nicotina interfiere la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina I₂, que es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Simultáneamente, incrementa la síntesis de tromboxano A₂.

Además, la lesión endotelial rompe el equilibrio prostaciclina-tromboxano a favor de éste último, disponiendo a

la agregación plaquetaria con la liberación de factores trombocitarios, entre los que destaca el factor mitógeno, que filtrándose a través del endotelio pasa a la íntima y de ella a la media, provocando la aparición de elementos miointimales (95).

Por otro lado, el Northwick Park Study (NPHS) (96) encontró que los niveles de fibrinógeno eran más altos en fumadores que en no-fumadores con valores intermedios para los ex-fumadores. El tiempo de duración del hábito parece ser un determinante significativo de los niveles de fibrinógeno y parece que deben pasar años antes de que vuelvan a los valores encontrados en los no-fumadores. Este hallazgo se complementa con la relación encontrada entre duración del hábito de fumar y enfermedad isquémica miocárdica. Son necesarios 5 años ó más tras el cese de fumar para que los niveles de fibrinógeno disminuyan, que implica una reducción a largo plazo en el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca del 20% ó más; estimación ésta que es similar a la reducción observada en el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca del 25% en los ex-fumadores. Así se refuerza la evidencia de que una gran parte de la relación entre fumar y corazón es mediada a través de la concentración de fibrinógeno.

3.- Alteraciones de los lípidos plasmáticos.- Los fumadores de cigarrillos presentan niveles más altos de colesterol, triglicéridos y VLDL y más bajos de HDL (97) (98) (99).

En la mujer, a pesar de la tendencia a tener niveles más altos de HDL y una relación LDL/HDL más baja que el hombre, el hábito de fumar tiende a neutralizar estos rasgos, por lo que algunos de los factores que promueven la resistencia hacia la cardiopatía isquémica, característica de la mujer, desaparecen en la fumadora.

El mecanismo probable por el que actúa la nicotina sobre los lípidos es a través de la estimulación en la secreción de catecolaminas y otras hormonas como cortisol y HGH. El complejo

hormonal activa la adenilciclase del tejido adiposo, lo que causa lipólisis de los triglicéridos almacenados, con liberación de ácidos grasos libres en el plasma. Los ácidos grasos son transportados a varios tejidos y, particularmente, son captados por el hígado. Este sintetiza VLDL y Triglicéridos, que envía hacia plasma, lo cual conlleva el incremento de estos productos. Al mismo tiempo, el exceso de VLDL determina una concentración de LDL, debido a la relación precursor-producto entre ambos.

Se asiste a un descenso de HDL que parece motivado por la desviación de apo C hacia la síntesis de VLDL y que afecta sobre todo a la fracción HDL₂ (84) y también parecen existir menores niveles de LCAT en los fumadores lo que entorpecería la eliminación del colesterol por parte de las HDL desde los tejidos periféricos (98).

El aumento de ácidos grasos libres en el corazón aumenta el consumo de oxígeno por parte del miocardio, a través de una estimulación metabólica independiente de cambios en la actividad mecánica del corazón. Este aumento en los requerimientos de O₂ por parte del miocardio incrementa la severidad del daño isquémico miocárdico después de una oclusión aguda de las coronarias (97).

El aumento de permeabilidad provocado por el daño endotelial posibilita el paso a su través de moléculas lipoproteicas y entre ellas de VLDL (95).

4.- Alteración del sistema de conducción.- Se ha demostrado experimentalmente que la nicotina aumenta el automatismo del sistema específico de conducción, lo que puede originar arritmias activas. Asimismo, disminuye la velocidad de conducción de dicho sistema, dando lugar a condiciones electrofisiológicas favorables a la producción de reentradas y, de esta forma, a la producción de arritmias (93).

2.c.1.b. Dependientes del monóxido de carbono (CO).- El CO tiene una afinidad por la hemoglobina 250 veces superior a la del oxígeno, formando carboxihemoglobina que incrementa los valores de 2,3 DPG, con lo que la curva de disociación de la hemoglobina se desplaza hacia la izquierda y se reduce la disponibilidad del oxígeno para el miocardio. Ello facilita el riesgo de infarto, dado que las necesidades del miocardio en oxígeno se hallan incrementadas por la taquicardia y la mayor contractibilidad. El flujo coronario aumenta para compensar este factor negativo y lo hace siempre que los niveles de carboxihemoglobina no superen el 9%; sin embargo, en pacientes con aterosclerosis coronaria previa, no se obtiene este efecto (84).

El CO perturba la función plaquetaria condicionando un incremento en la adhesividad y acortamiento en el tiempo de agregación que se correlaciona con los niveles de carboxihemoglobina. También contribuye a la elevación del colesterol sérico, pues disminuye su eliminación hepática y disminuye el aclaramiento y metabolismo de los residuos de quilomicrones (84).

Además, por sí mismo, puede promover la aterosclerosis al incrementar la hipoxia de la pared vascular, con aumento de la permeabilidad endotelial y edema en el espacio subendotelial. En un estudio transversal en Gran Bretaña (100), los niveles de carboxihemoglobina predecían mejor la enfermedad aterosclerótica que la historia personal sobre el consumo de cigarrillos.

2.d. HIPERLIPEMIA

2.d.1. Metabolismo lipoproteico.- El circuito del metabolismo lipídico comienza por 2 vías: la llamada exógena, que se inicia con la llegada al intestino de grasas animales. Las células intestinales absorben sus contenidos en triglicéridos y ésteres del colesterol y los empaquetan en gruesas gotitas llamadas quilomicrones, que son puestas en circulación. La vía endógena empieza por la secreción a la circulación por los hepatocitos de las VLDL que contienen a la vez triglicéridos (TG) y ésteres de colesterol (101).

La necesidad de crear esas estructuras (quilomicrones ó VLDL) deriva de la insolubilidad de los ácidos grasos y sus productos derivados en el agua, posibilitando el tránsito de estas sustancias desde el intestino ó el hígado a los tejidos periféricos ó desde el tejido adiposo, órgano de reserva en forma de TG (triacilgliceroles) hacia los distintos órganos y tejidos.

Estas agrupaciones están integradas por proteínas (apolipoproteínas) a las cuales se asocian distintos tipos de lípidos constituyendo un complejo lipoproteico ó lipoproteína. Estas no se limitan a servir de solubilizadoras en el plasma, sino que cumplen otras funciones como ser cofactores del propio metabolismo lipoproteico ó como señales ó sistemas de interacción con determinados receptores celulares ó como elementos que posibilitan el intercambio de componentes entre las distintas partículas lipoproteicas ó entre éstas y la membrana celular (102).

Los quilomicrones y las VLDL constituyen las denominadas lipoproteínas ricas en TG. La cantidad de TG y ésteres de colesterol presentes en los quilomicrones depende de la tasa de absorción de ácidos grasos y colesterol de origen alimentario;

el aumento de las necesidades de transporte por esta vía se consigue básicamente por el aumento del tamaño de las partículas y, en caso necesario, por un aumento en su número. Similar variación en tamaño y número se produce en las VLDL, según la cantidad de TG a transportar de origen hepático. Tal cantidad depende a su vez de la proporción de ácidos grasos captados y sintetizados por el hígado que no son incorporados a la vía oxidativa (103).

En el catabolismo de ambos tipos de lipoproteínas cabe distinguir 2 etapas. La primera, similar para ambas, consiste en la fijación de las partículas a la lipoproteinlipasa (LPL), encargada de la hidrólisis de los TG.

La lipoproteinlipasa (LPL) es sintetizada en distintos tejidos, pero está presente fundamentalmente en el tejido adiposo y músculo estriado. Una vez sintetizada es secretada y transportada a la superficie endotelial de los capilares sanguíneos, donde se liga al heparan sulfato. Su acción en la hidrólisis de los TG precisa la presencia de un activador proteico, la apo C-II sobre la superficie de las lipoproteínas. En el tejido adiposo, la actividad enzimática está inducida por la insulina y es alta en condiciones anabólicas. En el músculo, su actividad permanece alta bajo condiciones catabólicas. Estos cambios en la actividad de la enzima contribuyen al almacenamiento en el tejido adiposo de los ácidos grasos liberados, al ser reesterificados en forma de TG, en el estado post-prandial y para ayudar a proveer ácidos grasos para la contracción muscular en el estado post-absortivo (104).

De esta forma, quedan los remanentes de quilomicrones y de VLDL, que están desprovistos de la mayor parte de TG, fosfolípidos y apo C. La segunda etapa del catabolismo sigue vías diferentes:

Los remanentes de quilomicrones son captados por el hígado a través de un proceso de endocitosis mediado por receptores

específicos que reconocen la apo E y los remanentes de VLDL (ó IDL) pueden seguir 3 vías: un proceso metabólico parecido al de los remanentes de quilomicrones compitiendo por los receptores de éste, ó pueden ser captados por los receptores de LDL ó, la más importante, convertirse en LDL, que ocurre en el hombre con el 50 al 90% de las VLDL. En este proceso interviene la lipasa hepática (LH).

La lipasa hepática es sintetizada por los hepatocitos y es transportada a las células endoteliales del hígado y, quizás también, a las células endoteliales de las glándulas adrenales y gónadas. Su función no está tan bien determinada como la de la LPL, pero parece que participa en la lipólisis de las VLDL e IDL durante los últimos estadios de la formación de LDL y también en la hidrólisis de fosfolípidos y TG en las HDL (104).

El tamaño de las partículas condiciona la conversión en LDL. Las VLDL de mayor tamaño serán rápidamente depuradas del plasma sin dar lugar a la formación de LDL. Quizás esto es debido a su alto contenido en apo E que favorece su captación. Por otra parte, la excesiva cantidad de ésteres de colesterol contenida en las VLDL de gran tamaño daría lugar a la formación de LDL funcionales que flotarían con las IDL (105).

Las IDL y las LDL son depuradas del plasma a través de los receptores de apo B-100, E y E. Las IDL son depuradas en el hígado por la fijación de la apo E y apo B, mientras que las LDL hacen lo propio en el hígado y tejidos extra-hepáticos por la fijación de la apo B-100. La distribución de las LDL en los diversos tejidos depende probablemente del transporte transcapilar y de la actividad de los receptores en la superficie celular. El grado de expresión de estos receptores, que aumenta ó disminuye de acuerdo a las necesidades de colesterol de la célula, está sometido a una fina regulación bajo la influencia de factores genéticos, hormonales, dietéticos y farmacológicos (103). Existe una fracción de LDL que sigue una vía de depuración independiente del receptor.

Para cerrar el ciclo del metabolismo lipídico, participan las HDL, que recoge el colesterol libre de las lipoproteínas circulantes ó de la membrana plasmática de las células de los tejidos periféricos y con la participación de la LCAT (lecitina-colesterol acil-transferasa) forma ésteres de colesterol para transportarlos al hígado y ser eliminados por la vía de los ácidos biliares.

La LCAT es sintetizada por los hepatocitos pero sólo es catalíticamente activa en plasma, donde en concurrencia con la apo A-I, cataliza la transferencia de un ácido graso desde la posición beta del fosfolípido más abundante en las HDL, la fosfatidil colina ó lecitina, al grupo 3-hidroxilo del colesterol (106). Una parte de los ésteres de colesterol de las HDL son transferidas a las lipoproteínas de menor densidad y a través de éstas alcanzan el hígado y los tejidos extrahepáticos.

2.d.2. Clasificación de las lipoproteínas. Las lipoproteínas pueden clasificarse atendiendo a criterios de tamaño, densidad y migración electroforética.

En función de la densidad se diferencian en quilomicrones ($d < 0.95$ g/ml), lipoproteínas de muy baja densidad ó VLDL ($d = 0.95 - 1.006$ g/ml), lipoproteínas de densidad intermedia ó IDL ($d = 1.006 - 1.019$ g/ml), lipoproteínas de baja densidad ó LDL ($d = 1.019 - 1.063$ g/ml) y lipoproteínas de alta densidad ó HDL ($d = 1.063 - 1.21$ g/ml). Cuanto mayor es el tamaño de las partículas, más elevado es el contenido en lípidos, lo que condiciona, a su vez, una disminución de la densidad.

Atendiendo a la velocidad de migración electroforética, ésta varía según el medio. Sobre acetato de celulosa ó agarosa, las HDL emigran con las globulinas de tipo α_2 , las LDL con las globulinas de tipo beta y las VLDL con las pre-beta. Sobre poliacrilamida, la velocidad de migración varía con el tamaño de las lipoproteínas desplazándose en sentido creciente de la

siguiente forma: VLDL, IDL, LDL y HDL. En ambos casos, los quilomicrones permanecen en el inicio (102).

Las lipoproteínas están todas íntimamente interrelacionadas y el factor primordial de esa interrelación son las diversas apoproteínas que contiene cada una de las lipoproteínas. Desde este punto de vista, se pueden diferenciar 2 grupos de lipoproteínas, las que poseen apolipoproteínas apo B-100 (VLDL, IDL, LDL) y el resto. A su vez, dentro de las HDL, que se caracterizan por un alto contenido en apo A, se distinguen las partículas que contienen solamente el subtipo A-I y las que contienen los subtipos apo A-I y apo A-II. Estas diferencias van a implicar funciones distintas.

2.d.3. Estructura de las lipoproteínas. Las lipoproteínas presentes en plasma aparecen normalmente como microemulsiones esféricas que contienen un núcleo central ó core de lípidos no polares (principalmente TG y ésteres de colesterol) y una superficie de lípidos polares (fundamentalmente fosfolípidos) y apoproteínas. El colesterol no esterificado también está presente en la superficie, pero con el incremento del tamaño de la partícula se distribuye progresivamente en el núcleo (104).

Los fosfolípidos se disponen formando una capa lipídica con los grupos polares dirigidos hacia la superficie de las partículas e intercalada entre las moléculas de éstos se halla una cierta proporción de colesterol libre no esterificado con el grupo hidroxilo cerca de los grupos polares de los fosfolípidos. La interacción de las distintas apoproteínas con los fosfolípidos parece depender de enlaces de hidrógeno y/ó fuerzas de Van der Waals (103).

La mayoría de las apolipoproteínas (apos A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III y E) adoptan una configuración alfa-helicoidal, apareciendo la molécula con 2 vertientes ó superficies contrapuestas de carácter distinto, una de tipo hidrofóbico, donde afloran los residuos de carácter apolar y otra de carácter

hidrofílico con aminoácidos de carácter polar. Es lo que se llama estructura de carácter anfipático de tipo conformacional: la superficie hidrofóbica contacta con las cadenas alifáticas de los ácidos grasos ó con las zonas no polares de los péptidos vecinos, mientras que la parte hidrofílica contacta con el medio acuoso y la región polar de los fosfolípidos (103).

Estas proteínas pertenecen a una familia multigénica en las que las regiones a codificar están compuestas de secuencias repetidas de 11 codones, indicando que estos genes evolucionan a través de duplicaciones de un gen "ancestral". Las apo B (B-48 y B-100) derivan de un solo gen y presentan una estructura beta-anfipática (104).

2.d.4. Quilomicrones.- Son partículas esféricas, de un diámetro comprendido entre 75 y 600 nm, ricos en TG. Son sintetizados y ensamblados en el retículo endoplásmico de los enterocitos desde donde pasan al aparato de Golgi, donde son empaquetados en forma de vesículas secretoras y alcanzan el espacio extracelular por exocitosis. La superficie está ocupada en un 80% por fosfolípidos y en un 20% por proteínas.

El tamaño de la partícula viene determinado por la cantidad de grasa contenida en la dieta, el momento del proceso absorptivo (alcanzando su máximo tamaño durante el pico del periodo absorptivo), el tipo de ácidos grasos presentes en la dieta (alcanzan mayor tamaño cuando la dieta contiene ácidos grasos insaturados) y la intensidad ó velocidad de la síntesis de proteínas, siendo de mayor tamaño cuando la síntesis está inhibida ó reducida. Se ha cifrado la producción de quilomicrones en el hombre en 50-60 gramos diarios (102).

Los quilomicrones nacientes contienen apo B-48 y las apoproteínas A-I, A-II y A-IV. Después de la secreción en el conducto torácico adquieren apo C y apo E por transferencia desde las HDL y pasan al torrente circulatorio. La apo B-48 es distinta

a la de origen hepático y se denomina así porque su PM es el 48% de la apo B-100 (104).

En el torrente circulatorio se ligan a la LPL en la superficie de las células endoteliales capilares y la mayoría de los TG son rápidamente hidrolizados. Concomitantemente, algunos fosfolípidos y apo A son transferidas a las HDL. Con estos cambios, las partículas pierden gradualmente su afinidad por las apo C, que también serán transferidas a las HDL. La partícula residual ó remanentes de quilomicrones se ligarán a receptores hepáticos que reconocen la apo E y tras endocitosis, todos los componentes de la partícula son hidrolizados en los lisosomas (104).

2.d.5. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las VLDL son una vía para exportar el exceso de TG desde los hepatocitos, que derivan de la lipogénesis, los ácidos grasos libres en plasma y de los remanentes de quilomicrones. Se piensa que el contenido de colesterol es bajo en las VLDL, porque la actividad de la enzima esterificante del colesterol en los hepatocitos, es baja.

Las VLDL nacientes al entrar en sangre contienen apo B-100, que representa del 30 al 50% del total de las apolipoproteínas. También contiene pequeñas cantidades de apo E y apo C que se irán incrementando después de la secreción. También contiene pequeñas proporciones de apo F, apo G y apo H.

La fase inicial del metabolismo de las VLDL es similar a la de los quilomicrones, con la unión a la LPL para hidrolizar los TG. La velocidad de la hidrólisis es más lenta en las VLDL que en los quilomicrones, posiblemente por el menor tamaño de la partícula que le permite ligar menores cantidades de moléculas de LPL. La vida media de los quilomicrones en sangre es de 5 a 10 min., mientras que la de las VLDL es de 15 a 60 min. (104).

Los remanentes de VLDL interaccionarán con los receptores

hepáticos vía apo E. Esto ocurre con las partículas más grandes de VLDL, que tienden a mantener remanentes de VLDL también grandes. Las partículas más pequeñas de VLDL deparan remanentes más pequeños, con menores moléculas de apo E, por lo que tienen peor afinidad por los receptores y permanecen más tiempo en sangre. Los remanentes más pequeños son las partículas aisladas como IDL.

Muchas de las VLDL (en el hombre ocurre entre el 50 y 90% de las VLDL) sufren un proceso de lipólisis máximo en el que interviene junto con la LPL, la LH para formar LDL, que contiene poca ó ninguna apo E, pero la apo B permanece intacta (107).

La disminución de los TG del núcleo de la partícula provoca que en la superficie aumente la concentración por unidad de superficie de los fosfolípidos, colesterol y apolipoproteínas, provocando un progresivo engrosamiento de la superficie haciendo imposible la acción de la LPL. Entonces ocurre una transferencia de fosfolípidos, colesterol y algunas de las apolipoproteínas, principalmente apo E y apo C (nunca apo B-100) a las HDL (102).

2.d.6. Lipoproteínas de baja densidad (LDL). Constituyen las lipoproteínas con mayor concentración en plasma. Contienen un 75% de lípidos, de los cuales la mayor parte corresponde a ésteres de colesterol. Las concentraciones plasmáticas de LDL van a depender del equilibrio existente entre la síntesis y el catabolismo de dichas partículas. Aquéllos factores que incrementen la síntesis de VLDL provocarán unas concentraciones altas de LDL, aunque no existe una relación directa, ya que la transformación de VLDL en LDL depende del tamaño de aquéllas y también de la proporción apo C/apo E de las VLDL: a altas concentraciones de apo E, habrá una fácil interacción con los receptores hepáticos, limitando la conversión a LDL. En cambio, la mayor proporción de apo C, principalmente apo C-III, favorecerá la conversión a LDL por ser esa lipoproteína un

cofactor de la lipasa hepática.

Otro factor a considerar es la dotación hepática de receptores de apo B-100,E. La ausencia ó disminución en la actividad de éstos impedirá el correcto catabolismo de los remanentes de VLDL y mayor cantidad disponible para la transformación a LDL.

Tambien influye el fenotipo de la apo E; éste influye en la especificidad del reconocimiento del receptor apo E para los remanentes de VLDL ó IDL. El fenotipo E₂ provoca una menor conversión de IDL a LDL, el fenotipo E₄, una mayor producción de LDL, registrando el fenotipo E₃ una tasa intermedia. Otros factores tales como una alta actividad de LPL y LH tambien aumentarán la conversión a LDL (106).

No todas las LDL proceden de las VLDL, sino que el hígado es capaz de sintetizar LDL directamente, estando esta vía en equilibrio con la disponibilidad de VLDL. Aunque esta posibilidad se ha puesto en duda y parece que lo que realmente ocurre es una transformación tan rápida de VLDL en LDL que no puede ser captada por las técnicas de radioisotopos empleados en el estudio del metabolismo lipoproteico (108).

Las LDL pueden ser catabolizadas mediante la vía receptor-dependiente y la vía no-receptor dependiente. La primera es la más importante, encargada del 70% del catabolismo de las LDL y se produce a través del receptor apo B-100,E específico que reconoce a la apo B-100 presente en la molécula de LDL.

El receptor LDL ó apo B 100-E, descubierto por Goldstein y Brown que les valió el premio Nobel de Medicina en 1985, se halla presente en todos los tipos celulares y es una glucoproteina de PM de 160.000 de la que se conoce toda su secuencia de AA. Los receptores apo B 100-E no se hallan dispersos al azar en la membrana plasmática, sino que se agrupan en regiones especializadas en donde la membrana presenta unas depresiones en

forma de cráteres, los llamados hoyos revestidos, recubiertos de una proteína, la clatrina. Pocos minutos después de su formación, esos hoyos se invaginan y se desprenden de la membrana plasmática formando unas vesículas revestidas que contienen en su interior las LDL (109). En el endosoma, el receptor y la lipoproteína se disocian; la lipoproteína sufre una degradación enzimática dentro de los lisosomas y el receptor puede optar por reciclarse a la superficie celular ó por entrar en los lisosomas para su degradación.

El gen para el receptor LDL reside en el cromosoma 19 y ocupa 45.5 kb de DNA y codifica un RNAm de 5.3 kb. El receptor contiene 860 AA distribuidos en 6 dominios: 1) una secuencia señal en el amino terminal, 2) una región de enlace, 3) un dominio con homología con el factor de crecimiento epidermal, 4) un dominio en el que a la molécula precursora del receptor se unen cadenas de hidrato de carbono, 5) una región transmembrana y 6) una cola citoplasmática con la región carboxi terminal de la proteína. Los receptores de LDL se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso y luego transportados al aparato de Golgi donde se añaden las cadenas de hidratos de carbono (108).

El colesterol liberado en el interior de la célula va a controlar el metabolismo del colesterol intracelular de 3 formas: 1) reduce la síntesis de colesterol al disminuir la síntesis de la enzima hidroximetilglutaril Co A reductasa (HMG Co A reductasa), 2) activa la LCAT, para almacenar el colesterol en forma de ésteres en la célula y 3) pone en marcha un mecanismo de retroinhibición que detiene la síntesis de nuevos receptores de LDL; de tal forma que las células ajustan el número de receptores para satisfacer las necesidades metabólicas de colesterol sin causar una sobreacumulación de colesterol.

La actividad de los receptores de LDL en la superficie celular depende del número de receptores sintetizados y del grado de reciclaje y vuelta a la superficie.

La expresión de los receptores de LDL está estrictamente regulado para mantener un contenido óptimo de colesterol celular y es el mismo colesterol el que juega un papel clave en esta regulación. Cuando el colesterol celular aumenta, la síntesis de receptores se suprime y, por el contrario, cuando el colesterol celular disminuye, la síntesis aumenta. La evidencia disponible sugiere que sólo una parte del colesterol libre (no esterificado) celular es metabólicamente activo para la función reguladora. La localización de este "pool" es desconocida e incluso parece que sería un derivado oxigenado del colesterol. Este oxiterol modificaría la conformación de las proteínas adyacentes a la región promotora de los receptores de LDL y suprimiría la transcripción (108).

Los factores de los que depende el tamaño de este "pool" de colesterol son varios: del colesterol sintetizado en el hígado, de la captación hepática de lipoproteínas, de la hidrólisis de ésteres del colesterol y del pool inactivo de colesterol libre. Los factores que disminuyen el colesterol libre activo son la incorporación a lipoproteínas, la esterificación, la transferencia al pool inactivo y la conversión a ácidos biliares ó secreción directa a la bilis. El resultado neto de estas distintas entradas y salidas determina la cantidad de colesterol libre activo, que a su vez regula la actividad de los receptores LDL (108).

El receptor LDL une lipoproteínas que contengan apo E con mayor afinidad que las que tienen apo B, por lo que el aclaramiento de las lipoproteínas mediado por apo E (remanentes de quilomicrones y HDLc) del plasma es muy rápido (minutos), mientras que el aclaramiento de lipoproteínas de apo B es mucho más lento (con una vida media de horas a minutos) (110). En cambio, su saturación se produce a concentraciones 4 veces mayores de LDL que de HDL que contenga apo E. Ello puede deberse a que cada partícula de E-HDLc se uniría a un receptor, mientras que serían necesarias 4 partículas de LDL para ocupar un receptor (111).

Los estudios sobre el receptor de LDL soportan la sospecha de los epidemiólogos de que los niveles de colesterol plasmático encontrados normalmente en las sociedades industrializadas son inapropiadamente altas. El receptor liga LDL de forma óptima cuando la lipoproteína se presenta con una concentración de 2.5 mg/dl. En vista del gradiente 10 a 1 entre las concentraciones de LDL en plasma y fluido intersticial, un nivel de LDL en plasma de 25 mg/dl sería suficiente para nutrir las células corporales con colesterol. Esta cantidad viene a ser 1/5 de los niveles encontrados en la civilización occidental. Varias evidencias sugieren que los niveles plasmáticos de LDL en el rango entre 25 y 60 mg/dl (colesterol total de 110 a 150 mg/dl) pueden ser fisiológicos para los humanos:

1°.- En otras especies mamíferas que no desarrollan aterosclerosis, el nivel de plasma de LDL está generalmente por debajo de 80 mg/dl.

2°.- El nivel de LDL en humanos recién nacidos es aproximadamente de 30 mg/dl, lo cual está dentro del rango que parece ser el apropiado para ligarse al receptor.

3°.- Cuando los humanos se mantienen en una dieta baja en grasa, los niveles de LDL tienden a establecerse en el rango de 50 a 80 mg/dl. Sólo llega a niveles superiores a 100 mg/dl en los individuos que consumen dietas ricas en grasas saturadas animales y colesterol, que son comunmente ingeridas en las sociedades occidentales.

El mecanismo que provoca la aparición de niveles altos de LDL en plasma tan frecuentes en las sociedades occidentales involucra 2 factores: dieta y herencia. Cuando la gente consume habitualmente dietas bajas en grasa animal, su nivel de LDL tiende a permanecer bajo. Cuando se introducen, incluso moderadas cantidades de grasa animal, el colesterol plasmático aumenta y este incremento no es igual para todos los individuos por lo que los factores genéticos juegan también un papel importante (112).

El modo en que una dieta rica en grasa animal y colesterol

eleva el nivel de LDL plasmático depende de 2 propiedades del receptor LDL: la saturación y la supresión. A medida que aumentan los niveles de LDL, el receptor se satura, por lo que la tasa de aclaramiento de LDL puede ser acelerada sólo a través de vías que no dependen del receptor, que operan con baja eficiencia. Una vez que los receptores están saturados, la tasa de aclaramiento es proporcional al número de receptores. Cuando éstos están reducidos, el nivel de LDL en plasma aumenta. Experimentos sobre animales indican que el consumo de dietas ricas en grasas disminuyen el número de receptores de LDL en el hígado. Se cree que este mecanismo opera a través de una supresión por retroalimentación. Es decir, cuando el exceso de colesterol de la dieta se acumula en el hígado, éste responde con una disminución en la producción de receptores LDL (112).

Por otra parte, la variabilidad genética es patente a 3 niveles: 1) el grado de aumento en el colesterol plasmático tras la ingestión de dietas altas en colesterol es variable. No todos los individuos desarrollan hipercolesterolemia. 2) aún cuando existen niveles elevados de colesterol, la propensión a la aterosclerosis varía. Así en la hipercolesterolemia familiar, hay un porcentaje (10 al 20%) de heterocigotos que escapan al infarto de miocardio hasta la octava ó novena década, a pesar de hipercolesterolemia pronunciada desde el nacimiento. 3) La susceptibilidad genética a los otros factores de riesgo es también variable (112).

El 30% del catabolismo restante de las LDL se reparte entre la vía del receptor barrendero presente en los macrófagos, la cual se halla reservada para las LDL modificadas químicamente. En este caso, los macrófagos acumulan grandes cantidades de colesterol, transformándose en las células espumosas identificadas en las placas de ateroma.

La otra vía es no receptor-dependiente y por medio de ella se internaliza un 15% de LDL, que puede adquirir mayor importancia en los casos de ausencia total ó parcial de receptores, pues es

dependiente de la concentración de LDL (106).

2.d.7. Lipoproteínas de alta densidad (HDL). Están constituidas por un 50% de proteínas, 25% de fosfolípidos, 15% de colesterol y 5% de triglicéridos. Se sintetiza como una partícula discoidal que ha sido demostrada en hepatocitos e intestino, siendo el patrón lipoproteico distinto según su procedencia. Las de origen intestinal contienen apo A-I neosintetizada y pequeña proporción de apo E y apo C, mientras que las HDL de origen hepático contienen mayor proporción de apo E y pequeñas proporciones de las otras.

Por otra parte, también hay formación de HDL a partir de la reorganización del material de superficie de los quilomicrones y de VLDL, que tiene lugar como consecuencia de su lipólisis por la LPL. El que ese material forme una partícula naciente de HDL directamente ó se una a partículas de HDL ya preexistentes, es motivo de controversia (113).

Las HDL, en el torrente circulatorio, van a intercambiar moléculas de colesterol libre, fosfolípidos y apo C y A-I con los quilomicrones y VLDL, que abocan a cambios en su composición, tamaño y densidad. Ello da lugar a la conversión de partículas en distintas subclases: conversión de HDL₁ en HDL₂, que tendría lugar en dos etapas. La primera, de carácter reversible, vendría configurada por la incorporación de fosfolípidos, colesterol y apolipoproteínas procedentes de las lipoproteínas ricas en TG, de la cubierta de lipoproteínas intactas y de las membranas celulares y que pueden ser redistribuidos a otras lipoproteínas y membranas celulares si no se produce la esterificación del colesterol. La verdadera formación de HDL₂ depende de la formación de ésteres de colesterol bajo la acción de la LCAT. El posterior enriquecimiento de estas partículas en ésteres de colesterol da lugar a la formación de partículas más grandes de HDL₁, que tiene las mismas características que la HDLc, una lipoproteína que aumenta después de una alimentación rica en

colesterol y con la característica importante de poseer además de apo A-I, apo E, por lo que pueden ser captadas por las células hepáticas a través de los receptores apo B,E (113).

La molécula de colesterol esterificado puede ser transferido a otra lipoproteína mediante el complejo de proteínas transferidoras de ésteres de colesterol (PTEC). Esta transferencia tiene lugar principalmente desde las HDL a VLDL y paralelamente hay una transferencia de TG desde estas últimas a las HDL. El aclaramiento de estas lipoproteínas por el hígado completa el transporte reverso del colesterol al lugar donde puede ser excretado por la bilis (104).

También parece haber una selectiva captación por el hígado de los ésteres de colesterol sin endocitosis de las partículas de HDL y otra forma es a través de la hidrólisis de los fosfolípidos de las HDL por la lipasa hepática, que incrementaría el potencial químico del colesterol, promoviendo una transferencia del colesterol de la superficie de las HDL al hígado (104).

La capacidad de unión de las HDL a las células para recoger el colesterol no está plenamente entendida. Se sabe que la dirección de la transferencia de moléculas de colesterol está influenciada por la relación colesterol no esterificado/ fosfolípidos de las lipoproteínas y la membrana celular. La deplección de las HDL en fosfolípidos disminuye su capacidad para aceptar colesterol y es responsable del acúmulo de colesterol en la célula (106).

Se desprende que en el proceso de desorción del colesterol de las células van a estar implicadas las enzimas encargadas de su esterificación intracelular (ACAT), como las encargadas de la desesterificación, que son la colesterol éster hidrolasa neutra (CEHN) y ácida (CEHA), cuya actividad está modulada por la concentración intracelular de AMPc y por la actividad proteincinasa A. Cuanto mayor sea la actividad de la CEHN, mayor

será la cantidad disponible de colesterol para ser desorbido (106).

La regulación de la concentración plasmática de HDL depende de numerosos elementos. Se han demostrado asociaciones positivas con la actividad de la LPL, con el cociente catabólico de las VLDL, con la síntesis de apo A-I y A-II y con la actividad de la LCAT plasmática. Asociaciones negativas se han encontrado con la actividad de la lipasa hepática, con la actividad de los receptores celulares para la LDL y con el catabolismo de las apo A-I y A-II (113). También se ha demostrado la influencia que tienen otras variables como el sexo, hormonas, dieta, actividad física, fármacos y distintas enfermedades que repercuten en el metabolismo lipoproteico.

Sexo. En la mayor parte de poblaciones se ha demostrado que las mujeres tienen concentraciones plasmáticas de HDL superiores a las de los hombres en todos los grupos de edad después de la pubertad. Esta diferencia puede ser explicada por los efectos de los estrógenos y andrógenos sobre la actividad LPL y LH. Estudios efectuados sobre mujeres que han utilizado anticonceptivos muestran que las que toman preparados con un mayor contenido en estrógenos que en progestágenos, muestran niveles de HDL mayores (114). La terapia con estrógenos en el periodo perimenopaúsico también aumenta las HDL en aproximadamente un 9 a 13% (115).

Edad. En estudios realizados en blancos norteamericanos, se ha encontrado que las concentraciones de HDL son estables hasta la pubertad y la adolescencia, produciéndose luego un descenso y permaneciendo relativamente constantes desde la tercera a la sexta década y luego tienden a aumentar. Sin embargo, cabe especular que en los grupos de edades superiores haya habido un proceso de selección natural y que los individuos con concentraciones disminuidas de HDL quedarían infrarrepresentados en los grupos de edad avanzada (114).

Dieta. Los estudios transversales sugieren que las

poblaciones que consumen dietas altas en carbohidratos y bajas en grasas tienen niveles inferiores de HDL que las poblaciones con altas ingestas de grasas. En los estudios intrapoblacionales, los vegetarianos tienen niveles de LDL y HDL menores que los no vegetarianos de la misma área geográfica (116).

Tanto la cantidad como el tipo de ácidos grasos tienen efecto sobre las HDL y sus subfracciones. Se han observado disminuciones significativas de HDL paralelas a las de LDL y colesterol cuando el porcentaje de grasa disminuía desde el 35-40%, característico de las sociedades industrializadas al 20-25% típico de Asia, Africa y Sudamérica. Esta reducción se ciñe principalmente a la subfracción HDL².

En cuanto al tipo de grasa, parece que las HDL disminuyen con dietas que tienen una relación Poliinsaturados/saturados (P/S) mayor de 1.5 y una relación entre 0.2-1.5 generalmente no provocan cambios. Por otra parte, el tipo de individuos también influyen los resultados. Así, los pacientes hipertriglicéridémicos son más resistentes a variaciones de HDL cuando son sometidos a dietas altas en grasas poliinsaturadas (116).

El efecto de los aceites marinos (ácidos grasos n-3 poliinsaturados) es distinto de los grasos poliinsaturados vegetales y se han observado asociaciones positivas entre el consumo de pescado y el HDL en estudios transversales. También parece distinto el efecto del aceite monoinsaturado de oliva, que parece aumentar las concentraciones de HDL.

Alcohol. En los distintos estudios epidemiológicos se ha observado que los niveles de HDL aumentan conforme al consumo de alcohol, siendo menores en los individuos que no consumen alcohol en ambos sexos y distintas razas (117). Se ha estimado que el consumo de alcohol justifica al menos un 4-6% e incluso 10% de la variación de las HDL en las poblaciones de los países occidentales. La dosis más pequeña de alcohol con la que se han

observado aumentos significativos de HDL en experimentos clínicos es de 30 a 40 gramos (116). En lo que no hay consistencia entre los distintos estudios es en la subfracción de HDL modificada.

Tabaco. Como ya se comentó en el apartado sobre los efectos de la nicotina sobre los lípidos, se ha encontrado una asociación negativa entre fumar cigarrillos y HDL. EL análisis de regresión de los datos del NHANES II indican que el tabaco se asocia con una disminución de aproximadamente 3.5 mg/dl en la media de HDL, cuando se comparan los fumadores con los nunca fumadores ó ex-fumadores (117).

Peso. De modo consistente entre los diversos estudios se ha hallado una relación inversa entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y niveles de HDL. El NHANES II halló que por una disminución de 1 unidad en el IMC se corresponde un incremento de aproximadamente 0.7 mg/dl en los niveles de HDL (117), mientras que los resultados del LRC FS (118) eran que por el aumento de 1 mg/dl en las HDL se produce una disminución de aproximadamente 0.1 kg/m² del IMC.

Actividad física. Hay un acuerdo entre los diversos estudios sobre la asociación positiva entre actividad física y HDL (117) (119). En un estudio sobre 9 varones sanos de 29-59 años sometidos a ejercicio físico isométrico del brazo izquierdo (120) se observó una mayor producción de HDL₃ con el ejercicio y este efecto era más pronunciado tras una comida rica en grasas. La diferencia en el flujo arterio-venoso de HDL₃ entre el periodo de descanso y el de ejercicio fué significativa. Los resultados sugieren que la formación de HDL₃ en el lecho capilar del músculo esquelético se ve influenciado por el aporte de quilomicrones y otros sustratos lipoproteicos para la LPL. El flujo sanguíneo muscular puede ser un determinante importante de la producción de HDL por este mecanismo.

Por otra parte, en un estudio sobre pares de gemelos (121), el ajuste de las variables familiares eliminó la asociación entre

actividad física y HDL en la muestra de homocigotos, sugiriendo este resultado que hay factores familiares involucrados en la asociación entre ejercicio y HDL.

Nivel de educación. Los datos del NHANES II (117), indican que los niveles de HDL en blancos son más altos en las clases socioeconómicas más elevadas, mientras que en negros, los niveles más bajos de HDL se encuentran en los de mayor poder adquisitivo. Los resultados sugieren que características tales como la actividad física, dieta, tabaco y alcohol pueden tener importancia para las diferentes asociaciones raza-específicas con el bagaje educacional (122).

2.d.8. DIETA Y COLESTEROL.

Paralelamente a los factores genéticos que ocasionan un elevado colesterol plasmático, hay factores dietéticos y de éstos hay 3 que son responsables principales de la hipercolesterolemia que afecta a las sociedades industrializadas. Estos son los ácidos grasos saturados, el colesterol mismo y el exceso de calorías totales. Pero no todos los ácidos grasos saturados se comportan de la misma manera y sólo los de 4, 12, 14 y 16 átomos de carbono (butírico, laúrico, mirístico y palmítico) son hipercolesterolemiantes. El ácido esteárico, saturado y con 18 átomos de carbono no eleva el colesterol en el hombre ya que es rápidamente transformado en ácido oleico con un doble enlace y neutral desde el punto de vista del colesterol total.

Dentro de las grasas insaturadas (que contienen dobles enlaces) hay que distinguir entre ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, ya que se comportan de forma distinta con respecto a la concentración del colesterol sérico y sus fracciones lipoproteicas. Los poliinsaturados (2 ó más dobles enlaces) no potencian su poder hipocolesterolemiantes conforme aumenta el número de enlaces dobles.

Los aceites de pescado con cadenas muy largas y 4 ó más dobles enlaces no tienen un efecto hipocolesterolemiantes superior al de los aceites vegetales, con 2 ó 3 dobles enlaces. El efecto principal que se ha observado con las dietas de pescado es una disminución de los niveles de TG y VLDL y, por tanto, de LDL (123). Pero estas grasas tienen otros efectos antiateromatosos a través de su acción sobre las plaquetas que producen tromboxano A_2 , fisiológicamente inactivo, en vez del tromboxano A_3 , metabolito del ácido araquidónico (n-6), que es un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario. En las células endoteliales, se produce la prostaglandina I_3 , vasodilatadora y antiagregante plaquetaria. En los neutrófilos, la incorporación de ácido eicosapentanoico (n-3) suprime la formación del

leucotrieno B₄, un poderoso compuesto quimiotáctico y quimiocinético de los monocitos y produce el B₅, mucho menos activo (124)(125).

Un estudio de prevención secundaria en 2.000 hombres supervivientes de infarto de miocardio, a los que se aconsejó aumentar su consumo de grasas de pescado, recogió una disminución en la mortalidad después del IAM en aproximadamente 29% durante los 2 primeros años (126).

Los ácidos grasos monoinsaturados (un sólo doble enlace) se han demostrado con capacidad para disminuir las LDL y no modificar ó incluso aumentar las HDL y esto fundamentalmente en mujeres, por lo que los efectos de la dieta sobre las HDL pueden ser sexo-específicas (127)(128)(129)(130).

Los datos del **Western Electric Study** (131), que se inició en 1957 con 5.397 hombres de 40 a 55 años, que fueron seguidos durante 25 años confirman que la ingesta de colesterol dietético está relacionado con el riesgo de muerte por CP y otras enfermedades cardiovasculares, persistiendo esta asociación aún tras el ajuste del colesterol sérico, TAD, tabaquismo, edad, IMC, ingesta de energía, alcohol, ácidos grasos saturados y poliinsaturados. Por lo que el colesterol dietético es aterogénico en el hombre y este efecto es parcialmente independiente del colesterol total en suero.

El estudio de las fracciones lipídicas en hombres de Estocolmo y Nápoles que difieren en sus tasas de mortalidad por coronariopatía, siendo superior en Estocolmo, encontró que aquí, las concentraciones de LDL y apo B eran más altas y se asociaba a una mayor ingesta de grasas saturadas (132).

La forma en que la distinta saturación de los ácidos grasos modifica los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteínas es desconocida y se han barajado 3 hipótesis (133):

- Los ácidos grasos poliinsaturados tendrían distinto remodelamiento que los saturados y éstos estimularían una mayor síntesis hepática de VLDL que luego pasarían a LDL.

- El grado de insaturación de los ácidos grasos modificaría la fluidez de la membrana (es sabido que los ácidos grasos poli y monoinsaturados son más fluidos que los saturados). Esos cambios en la fluidez de la membrana modificarían, de alguna forma, la función del receptor que se encuentra flotando en ella.

- La distinta saturación de la grasa influiría en la actividad del receptor y hay datos relacionando la grasa saturada con una menor actividad del receptor apo B-100,E.

2.d.9. HIPERCOLESTEROLEMIA COMO FACTOR DE RIESGO.

La evidencia de la hipercolesterolemia como factor de riesgo cardiovascular procede de distintas fuentes:

2.d.9.a. Evidencia genética. - Tiene su razón en las historias de casos de familias con alteraciones lipoproteicas y de un modelo animal de conejos. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) presentan unos niveles elevados de LDL en plasma a causa de una alteración genética en el gen responsable de la síntesis del receptor LDL. La enfermedad se hereda de forma autosómica dominante. Los heterocigotos, que se presentan uno de cada 500 individuos, heredan un gen anormal y poseen niveles de LDL equivalentes a aproximadamente dos veces y media el nivel normal y comienzan a padecer infartos de miocardio a edades tan tempranas como los 35-45 años. La forma homocigota, en la que se transmiten dos genes anormales, se da sólo en una de cada millón de personas. El nivel de LDL es seis veces el normal y los niveles de colesterol de estos niños pueden alcanzar poco después del nacimiento cifras de hasta 1000 mg/dl. Los infartos de miocardio aparecen ya entre los 5 y 15 años (134).

El modelo de conejos Watanabe, que es la representación animal de la HF humana con un defecto similar en el receptor celular, presenta niveles elevados de LDL y aterosclerosis severa. En la hiperlipoproteinemia tipo III, la aterosclerosis prematura se acompaña de la presencia en plasma de una VLDL anormal, beta-emigrante. Esta disbetalipoproteinemia está relacionada con distintas sustituciones de los AA en la apo E de las VLDL. Este defecto molecular puede alterar el dominio de la apo E que es reconocido por los receptores celulares apo E, provocando una apo E disfuncional, por lo que los quilomicrones y remanentes de VLDL se acumulan en plasma.

Hay otros casos, probablemente de múltiples causas que son

clasificados como hiperlipidemia familiar combinada. Algunos familiares de estos individuos presentan hipertrigliceridemia, otros hipercolesterolemia y otros ambas. Los miembros afectados tienen un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. Las VLDL aisladas del plasma de los individuos hipertrigliceridémicos interaccionan más avidamente con los macrófagos ó fibroblastos que las VLDL de los individuos normales, por lo que estas VLDL pueden ser aterogénicas en virtud de su capacidad para formar células espumosas. En otra rara condición genética, la aterosclerosis severa se relaciona con la ausencia de apo A-I y apo C-III del plasma. Los individuos afectados no presentan virtualmente HDL en plasma, sugiriendo la importancia de las HDL como factor de riesgo coronario (135).

2.d.9.b. Evidencia epidemiológica.

Estudios entre poblaciones

Estudio de los Siete Países. Se inició a mediados de los años 50 por Ancel Keys en 18 comunidades de 7 países (Grecia, Italia, Yugoslavia, Estados Unidos, Finlandia, Japón, Holanda y Hungría). Este estudio ofrece una comparación entre comunidades de diversos países y de las conclusiones más importantes de los primeros 10 años es su hallazgo de que el colesterol sérico se relacionaba consistente y directamente con la mortalidad por coronariopatía. La intensidad de la asociación variaba entre países, siendo superior en los que tenían unas tasas más altas de mortalidad por CP. El estudio demostró una fuerte correlación entre el consumo de grasa saturada en la dieta y los niveles séricos de colesterol. De todos los demás factores de riesgo estudiados, sólo se encontró una asociación de similar intensidad en el caso de la hipertensión (136). Únicamente los datos de Creta diferían de esta conclusión, ya que en esta comunidad coincidía la mortalidad coronaria más baja de las poblaciones incluidas en el estudio con un colesterol relativamente alto, y los ácidos grasos monoinsaturados aportaban el 25.8% del total de calorías, con lo que fué el inicio del interés en confirmar el supuesto papel

protector del aceite de oliva.

Los datos de las dos cohortes del este y oeste de **Finlandia**, despues de 25 años de seguimiento (137) siguen mostrando el papel predictivo de las cifras de colesterol y de la presión arterial y la presencia del hábito de fumar, obtenidos en el examen inicial, a lo largo de ese periodo de tiempo. El riesgo aumentaba de modo continuo paralelo al aumento de la TAS y de la concentración de colesterol.

Proyecto Internacional de Aterosclerosis. Se inició en 1960 como estudio epidemiológico a gran escala para conocer la distribución de aterosclerosis en distintas poblaciones y su relación con factores tales como geografía, raza, sexo y la existencia de una CP manifiesta, en base al estudio del grado de oclusión de aorta y coronarias de 30.000 autopsias de 16 centros de distintos países. Encontraron grandes variaciones geográficas en la aterosclerosis que se explicaron por la influencia de factores ambientales. El análisis de los hábitos dietéticos estableció que los niveles séricos de colesterol como la cantidad de grasa en la dieta se correlacionaban intensa y significativamente con la existencia de aterosclerosis (136).

Monitorización Internacional de las Tendencias en las Enfermedades Cardiovasculares (MONICA). (138). En este estudio se intenta relacionar los cambios en los factores de riesgo a cambios en las tasas de mortalidad por CP de 27 países. Un estudio inicial de los datos disponibles de 19 países concluía que en hombres, el 45% de la variación interpoblacional en la mortalidad por CP se explicaba por la variación en la media de los niveles séricos de colesterol. La relación con la mortalidad coronaria era continua a través de todo el rango de concentraciones del colesterol. La variación en los niveles de HDL explica un 32% de la variación interpoblacional en la mortalidad, mientras que la variación en la relación colesterol total/HDL explica el 55%.

En las mujeres, la única correlación significativa de la variación interpoblacional en la mortalidad por enfermedad coronaria fué la relación colesterol total/HDL colesterol.

International Collaborative Study (139). Este estudio investiga las bases metabólicas de las diferentes concentraciones de colesterol entre países sobre hombres sanos de 35 a 49 años en 5 países: Helsinki (Finlandia), Baix-Camps (Barcelona), Cape Town (Sudáfrica), Nápoles (Italia) y Sheffield (Gran Bretaña). Los valores medios de colesterol y LDL en plasma fueron de mayor a menor Gran Bretaña, Finlandia, Italia, España y Sudáfrica. La producción de LDL se relacionó directamente con la ingesta de ácidos grasos saturados y el catabolismo de LDL con la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados.

A la luz de las relaciones nutricionales, se pueden explicar las diferencias en los niveles de colesterol en suero en los distintos países. Los valores extremadamente bajos encontrados en la población africana se asocia con una muy limitada ingesta de todas las formas de grasa (17%). El bajo nivel de colesterol en España e Italia se mantiene por una alta fracción catabólica a pesar de una alta producción y puede reflejar la moderada ingesta de ácidos grasos saturados (12.3% y 17.3% respectivamente) y el alto consumo de grasas monoinsaturadas (19.4% en España y 23% en Italia). En los países del Norte de Europa, los niveles elevados de colesterol pueden ser el resultado de una producción alta y una fracción catabólica lenta de LDL, debida a su vez a su alta ingesta de ácidos grasos saturados (17.5% en Finlandia y 15.1% en los británicos) y una ingesta pequeña de grasas monoinsaturadas (15.4% en finlandeses y 11.5% en británicos).

Una hipótesis unificadora es que una baja actividad del receptor hepático de LDL, no sólo perjudica el catabolismo de las LDL, sino que al reducir el catabolismo de las IDL, permite que una mayor proporción de esta lipoproteína pueda ser convertida en LDL, por lo que en última instancia, las diferencias halladas

en la distribución del colesterol LDL entre los distintos países pueden ser atribuidas a diferencias en la actividad del receptor LDL.

Estudios intrapoblacionales.

Estudio de Framingham (58). Iniciado en 1949 en la ciudad de Framingham, se basa en una muestra aleatoria de 2.282 varones y 2.845 mujeres de 30-59 años, libres de cardiopatía coronaria en el examen inicial, que han sido seguidos durante más de 40 años con exámenes bianuales. Los resultados indican que la enfermedad coronaria es más prevalente en hombres que en mujeres y aumenta con la edad en ambos sexos.

La tasa de enfermedad coronaria más alta se acompañaba con las tasas de LDL ó VLDL mayores. Los resultados de los hombres mayores de 50 años demostraban que la LDL y HDL son predictores poderosos e independientes de coronariopatía. El nivel de colesterol total fué un predictor importante e independiente de enfermedad coronaria en los individuos menores de 50 años pero no tanto en los mayores de 50 años.

No se encontró ningún nivel "umbral" para la asociación entre colesterol y CP. La mitad de los hombres que tuvieron un infarto de miocardio tenían un nivel de colesterol de 244 mg/dl. El nivel de colesterol total no puede predecir exactamente qué pacientes tienen un problema lipídico cuando los niveles de colesterol están entre 200 y 250 mg/dl ó aún más entre 150 y 250 mg/dl. Es en estas situaciones en las que los investigadores opinan que las HDL representan un factor importante.

Proyecto Global Cooperativo de los EEUU. Los estudios longitudinales en poblaciones naturales ó laborales de EEUU que se consideraron comparables por la garantía que ofrecía el rigor de la metodología (el de empleados de estaño de Albany, Compañía Eléctrica Oeste de Chicago, personal de la Compañía del Gas en Chicago, Comunidad Tecumseh y Framingham), fueron agrupados en

lo que se ha denominado el Pooling Project, que reunía casi 8.000 varones seguidos durante 7 años. El análisis de los datos identificó al colesterol como un factor de riesgo principal de CP. La asociación fué intensa, independiente y gradual (136).

Estudio Whitehall. Iniciado en 1967 es un estudio de observación de 18.403 varones funcionarios de Londres, seguidos durante 10 años. Demostraban que la mortalidad por CP aumentaba de 2.85% en el quintil más bajo de colesterol a 3.44% en el siguiente quintil y a 5.37% en el quintil más alto, mostrando un gradiente directo y continuo de riesgo a lo largo de la distribución de los niveles de colesterol (140).

Estudio de intervención sobre múltiples factores de riesgo (MRFIT) (141). Desde Noviembre de 1973 a Noviembre de 1975, 361.662 hombres de 35 a 57 años de edad fueron examinados en 18 ciudades americanas en 22 centros clínicos. Para cada uno de los grupos de edad que se establecieron y que luego se categorizaron por quintiles de colesterol sérico, el riesgo de CP fatal en 6 años fué progresivamente más alto desde los quintiles 2 al 5 del nivel de colesterol, comparados con el quintil 1. El rango de riesgo relativo fué mayor para los más jóvenes. Sin embargo, el exceso de riesgo absoluto (la diferencia en el riesgo entre un quintil superior de colesterol y el quintil 1) tendía a aumentar con la edad.

Cuando se estudiaron los niveles de colesterol por deciles, la mortalidad por CP fué también continua y graduada según los deciles de los niveles de colesterol. El decil 1 (colesterol ≤ 167 mg/dl) tenía la tasa de mortalidad menor (3.16 por 1.000) y el decil 10 (colesterol ≥ 264 mg/dl) mostraba una tasa de mortalidad de 13.05 por 1.000 que es cuatro veces más alta.

Concluyeron que un 1% de elevación de colesterol se corresponde con un 2% más alto de riesgo y esta relación probablemente esté infravalorada, dado que el uso de una sola medida de colesterol se acompaña de errores en la clasificación

debido a la variación intraindividual y errores de laboratorio. Los datos de este gran estudio prospectivo demuestran que la relación entre el colesterol y el riesgo de mortalidad por CP es continua, gradual y muy intensa, al menos en varones americanos.

Estudio Coronario Británico Regional (BRHS) (142). Es un estudio prospectivo con un seguimiento medio de 4.2 años en 7.735 hombres de 40-59 años elegidos aleatoriamente de 24 ciudades del Reino Unido.

Se demuestra una tendencia continua en el aumento del riesgo de CP con el aumento de las cifras de colesterol total. Los hombres del quintil superior de distribución de colesterol tenían un riesgo 3 veces superior de CP que los que estaban en el quintil inferior y los del rango medio doblaban el riesgo de los del quintil inferior.

Estudio Gallego (143). Se realizó un estudio comparativo de los niveles de colesterol total y sus fracciones lipoproteicas sobre 74 varones sanos y 130 supervivientes de infarto de miocardio. Los resultados mostraron que la concentración de LDL fué significativamente mayor en los pacientes coronarios que en los sanos en todos los grupos de edad, al igual que los niveles de VLDL y los niveles de HDL fueron mayores en todos los grupos de edad en los individuos sanos que en los pacientes. El nivel de colesterol total se correlacionaba estrechamente con el riesgo de aterosclerosis coronaria, aunque esta relación se hacía menos evidente a partir de los 60 años.

La evidencia epidemiológica de la significación etiológica del colesterol como factor de riesgo cardiovascular la proveen también los estudios de intervención, que demuestran que al disminuir los niveles séricos de colesterol, ya sea por modificación de la dieta ó tras la instauración de medicación hipolipemiente, disminuye la tasa de cardiopatía isquémica.

Un estudio sobre 95 individuos hipercolesterolémicos en

Barcelona (144), que fueron sometidos a una dieta hipocolesterolemiantes (pobre en grasa total y rica en hidratos de carbono complejos) condujo a un descenso sustancial de los valores plasmáticos de colesterol total (-40 mg/dl) y LDL (-35 mg/dl), con mantenimiento de las cifras de HDL y reducción ostensible de la trigliceridemia (-25 mg/dl). Los autores calcularon que alrededor del 85% de los individuos, tanto normo como hipercolesterolémicos, mostrarán un descenso sustancial de los valores de colesterol plasmático al reducir la ingesta de grasa saturada y colesterol.

El **Estudio de Prevención Primaria de Oslo** (145) clasificó a 1.232 hombres con alto riesgo de cardiopatía coronaria por ser fumadores ó presentar un nivel de colesterol sérico en el rango de 290-380 mg/dl en 2 grupos. Uno de ellos recibió consejos para dejar de fumar y una dieta hipocolesterolemiantes y el otro grupo se utilizó como control. Se observó una reducción impresionante en el número total de eventos coronarios: 31 vs 57 por 1000 en un periodo de 5 años, asociado a una disminución de 13% del colesterol sérico y a una reducción en el consumo de tabaco.

El más importante de estos estudios ha sido el **Ensayo de Prevención Primaria Coronaria de las Unidades de Lípidos (LRC CPPT)** (136). Es un estudio randomizado doble ciego, placebo-control, conducido en 3.806 varones de 12 centros diferentes de EEUU. Los hombres, de mediana edad, presentaban unos niveles de colesterol en los límites superiores (5-7%) de la distribución del colesterol en la población de EEUU. A todos los sujetos se les sometió a una dieta moderadamente hipocolesterolemiantes y la mitad de ellos recibió un quelante de ácidos biliares, la colestiramina, con un seguimiento de 7 a 10 años.

El tratamiento con colestiramina dió lugar a una disminución media del 13.4 y 20.8% en el colesterol total y LDL respectivamente que se asoció a una disminución del 19% en los objetivos primarios (muerte por CP y/ó IM no fatal). Los

objetivos secundarios que fueron incidencia de angina, ECG postejercicio positivo y la necesidad de bypass arterial coronario se redujeron un 20,25 y 21% respectivamente.

Los resultados del LRC CPPT indican, al igual que los estudios prospectivos, que por cada 1% de reducción del colesterol plasmático, se produce una reducción del 2% en la incidencia de CP (146).

El **Estudio Coronario de Helsinki** (136), estudio randomizado, doble ciego de 5 años de duración utilizó el gemfibrozil como medicamento hipolipemiante sobre 2.051 varones de 40 a 55 años de edad hipercolesterolémicos asintomáticos. Se logró una reducción de TG del 38%, del colesterol y LDL del 9%, mientras las HDL aumentaron un 9%. La tasa de infarto de miocardio fatal se redujo con el tratamiento a 6.8/1000 en el grupo de tratamiento en comparación con 9.4 en el grupo control. Los IM no fatales disminuyeron un 37%.

Cuando los resultados de los estudios que emplearon la dieta como medida de intervención para disminuir el colesterol se agregan, emerge de forma clara una tendencia en todos ellos: una reducción del 10% en el colesterol se asocia a una disminución del 13±6% de todas las cardiopatías coronarias, a pesar de la relativamente corta duración de los ensayos. Cuando los datos de los ensayos con medicamentos se agregan, el efecto de la disminución del colesterol sobre la cardiopatía coronaria es similar al observado como consecuencia de los cambios dietéticos; esto es, una reducción del 10% del nivel de colesterol se acompaña de una disminución del 16±3% en la incidencia de cardiopatía coronaria (145).

Dentro de los estudios de prevención secundaria ó sobre aterosclerosis establecida ya clínicamente, destaca el **Proyecto de Fármacos Coronarios USA** (136), que incluyó 8.000 pacientes con infarto de miocardio previo que recibieron algún medicamento hipolipemiante. El clorfibrato redujo la muerte por CP, pero no

llegó a tener significación estadística. La niacina redujo la incidencia de IM no fatal significativamente, pero el efecto positivo sobre la mortalidad total como por CP no se hizo aparente hasta después de una media de 15 años de seguimiento.

Por último, hay que señalar los estudios sobre regresión de la aterosclerosis, en los que se emplea la angiografía ó la ultrasonografía vascular para medir directamente el efecto del tratamiento hipolipemiante sobre el desarrollo ó regresión de las lesiones ateromatosas. Entre ellos destaca el estudio tipo II del Instituto Nacional de Pulmón, Corazón y Sangre de los EEUU (NHLBI). Se trata de un estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo. El grupo de tratamiento recibió colestiramina. A los 5 años de estudio, se llegó a la conclusión de que la disminución del colesterol sérico total y LDL y la elevación de HDL podía retrasar ó evitar la progresión de la coronariopatía. El estudio CLAS (aterosclerosis-disminución del colesterol) combinó el tratamiento de colestipol con niacina en 162 varones de 40 a 59 años de edad, produciendo una regresión de la aterosclerosis coronaria de un 16.2% en los pacientes tratados, en comparación con un 2.4% en los controles. Estos cambios se asociaron con una disminución del colesterol total del 26% y de LDL del 43% e incrementos de HDL de hasta un 37% (136).

En cuanto a la relación entre las concentraciones de lípidos sanguíneos y las manifestaciones clínicas de aterosclerosis cerebrovascular no se ha podido encontrar una asociación consistente entre los distintos estudios. En la cohorte de hombres seguidos en el MRFIT, se encontró una asociación inversa entre los niveles de colesterol y hemorragia intracraneal restringida a los hombres hipertensos y que se hacía más evidente en los que presentaban niveles de colesterol sérico inferiores a 160 mg/dl. Este hecho se ha explicado por la posibilidad de que a muy bajas concentraciones de colesterol, el endotelio de las arterias cerebrales se debilitaría, apareciendo ictus hemorrágicos en presencia de hipertensión. Por otro lado se encontró una asociación positiva con el ictus no hemorrágico

(147).

Una revisión (148) de 26 publicaciones que buscaron una posible relación entre concentraciones de lípidos y aterosclerosis cerebrovascular concluía que sólo 2 de 9 estudios transversales y 1 de 4 estudios prospectivos no encontraron relación, pero todos los estudios de diseño caso-control hallaron tal relación.

2.d.10. LAS HDL COMO FACTOR PROTECTOR.

La correlación negativa existente entre los niveles de colesterol ligado a las HDL en suero y el desarrollo de aterosclerosis ha sido puesta en evidencia por los diversos estudios epidemiológicos.

En el **Estudio de Framingham** (149) tras 12 años de seguimiento, calcularon las tasas de incidencia de infarto de miocardio por cuartiles de HDL. Los resultados fueron que para ambos sexos, las tasas más altas de IM ocurrían entre los individuos con HDL en el cuartil inferior (15.3/100 para hombres y 10.6/100 para mujeres), significativamente más altas que las tasas halladas en el cuartil superior (9.4/100 y 1.4/100 en hombres y mujeres respectivamente). En hombres, las tasas de IM en el 2° y 3° cuartil de HDL fueron similares y en las mujeres disminuían significativamente con cada incremento de cuartil de HDL.

Las tasas de incidencia de IM ajustadas por edad, por cuartiles de HDL dentro de cada cuartil de colesterol total mostró que, en ambos sexos, el efecto de niveles bajos de HDL persistía aún en aquéllos sujetos que mostraban cifras bajas de colesterol. En los hombres situados por debajo del cuartil 1 de colesterol total, la incidencia de IM disminuía significativamente de 17.1/100 en el primer cuartil de HDL a 2.2/100 en el cuarto cuartil. En las mujeres, estas cifras fueron de 9.4/100 y 1.3/100 respectivamente.

Las HDL se mostraron como el más potente factor de riesgo lipídico en ambos sexos, siendo independiente de otros factores de riesgo.

El **Estudio de Seguimiento de las Unidades de Lípidos (LRC FS)** (118) que incluyó 8.825 hombres y mujeres mayores de 30 años sanos al inicio del estudio, con un seguimiento medio de 8.4 años

halló en el análisis multivariante tras el ajuste de la edad y el resto de los principales FR, que las HDL estaban significativamente relacionadas de modo inverso con las enfermedades cardiovasculares y muerte por enfermedad CV en ambos sexos.

El efecto de una disminución de HDL de 10 mg/dl fué similar a un aumento de 30 mg/dl en las LDL sobre los riesgos relativos de enfermedades cardiovasculares.

En el **LRC CPPT** (150), el nivel de HDL plasmático fué un poderoso predictor de la incidencia de CP en ambas cohortes y aún más en la que recibió colestiramina, siendo los niveles plasmáticos de HDL similares en los 2 grupos al inicio del estudio. Las tasas de incidencia y mortalidad por enfermedad coronaria fueron 2 veces mayores entre los hombres con niveles de HDL por debajo de 40 mg/dl que entre los que presentaban cifras de 50 mg/dl ó superiores.

Cuando los hombres de la cohorte con tratamiento se compararon, por cada aumento de 1 mg/dl en los niveles iniciales de HDL se asoció una disminución en el riesgo de muerte por CP ó de IM de un 5.5% y por cada incremento desde los niveles iniciales de HDL durante el ensayo se asoció con una reducción del 4.4% del riesgo. En los participantes que recibieron placebo, las reducciones en el riesgo fueron de 3.4 y 1.1% respectivamente.

El **Estudio Prospectivo de las Ciudades Gemelas** (151) se inició en 1948 sobre hombres ejecutivos de 45 a 55 años sanos y el seguimiento duró hasta 1983. La mortalidad total no fué relacionada de forma significativa con el nivel de HDL, pero sí lo fué la mortalidad por CP. La longevidad no fué relacionada con el nivel de HDL colesterol.

El **Estudio de Salud de los Médicos** (152) es un estudio randomizado, doble ciego, placebo-control de aspirina y

betacaroteno realizado sobre 14.916 varones médicos de EEUU de 40 a 84 años de edad, iniciado en 1982. A los 5 años de seguimiento, se compararon los niveles de lípidos y lipoproteínas del suero al inicio del estudio de 246 controles y 246 casos, siendo éstos aquéllos que reunían los criterios de la OMS de haber sufrido un infarto de miocardio.

Los resultados mostraron que los casos mostraban una media de Índice de Quetelet y presión sanguínea más alta que los controles y mayor prevalencia de angina y diabetes. También mostraban niveles significativamente más altos de colesterol total, colesterol/HDL e inferiores de HDL, HDL₂, HDL₃, apo A-I y sin llegar a ser significativas, también de apo A-II y mayores de apo B.

El nivel de HDL fué un poderoso predictor del riesgo de IM y no sólo limitado a la fracción HDL₂, sino que también a la HDL₃. Un discriminador de riesgo particularmente importante fué la relación de colesterol total a HDL; un cambio de 1 unidad en esta relación se correspondía con un cambio en el porcentaje del riesgo del 37%. Por cada aumento de 1 mg/dl en el nivel de HDL se asociaba una disminución en el riesgo del 3.5%, tras el ajuste de otros factores de riesgo.

Otros estudios que han analizado la asociación de los niveles de HDL al riesgo de CP han sido el **Estudio de Tromsø**, (153) en el que los datos de 6.595 varones de 20-49 años observados durante 3 años, mostraron que la concentración media de HDL era de 26 mg/dl para los muertos por enfermedades coronarias y de 39 mg/dl para los supervivientes, habiendo sido ambos estratificados por edad, área de residencia y actividad física. El nivel de HDL se mostró como 3 veces más efectivo que el de LDL para distinguir entre casos y controles.

En el **Estudio de Oslo**, de los 15.000 hombres de 40-49 años seguidos durante 3 años, aquéllos que desarrollaron CP presentaban una concentración de HDL un 10% menor que los que

estaban ausentes de enfermedad (153).

En el **Estudio Donolo-Tel Aviv**, con un seguimiento de 20 años, más del 50% de los eventos coronarios ocurrían en individuos con niveles séricos de colesterol total por debajo de 240 mg/dl y en estas condiciones, las HDL se mostraban con el mayor valor predictivo. Por otro lado, los individuos con niveles altos de colesterol ó LDL estaban protegidos si su nivel de HDL se situaba por encima de 55 mg/dl (154).

Un estudio doble ciego (155), sobre 104 varones ingresados para exploración de dolor torácico y que fueron calificados según un sistema de puntuación para cuantificar la gravedad de los signos angiográficos en enfermedad mínima, moderada y grave, halló diferencias importantes entre los niveles de lipoproteínas y los tres grupos formados. El aumento de la gravedad de la enfermedad se acompañaba de una disminución del colesterol HDL total. La asociación entre HDL₃ y gravedad de la enfermedad carecía de significación estadística, mientras que los niveles de HDL₂ se reducían espectacularmente con el aumento de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con los menores niveles de HDL₂ presentaban en su red arterial coronaria un número de lesiones significativamente superior al de los pacientes con niveles altos de HDL₂.

El porqué los bajos niveles de HDL aumenta el riesgo de CP no está bien entendido. Algunos investigadores creen que una alta concentración de HDL puede retardar la aterogénesis al aceptar directamente el colesterol de la pared arterial, pero otros especulan que las bajas concentraciones de HDL pueden ser reflejo del incremento de las lipoproteínas ricas en TG que son aterogénicas, como son los remanentes de VLDL (81).

Los investigadores del Estudio de Framingham han propuesto que la relación del colesterol total al HDL colesterol puede ser mejor predictor del riesgo coronario que el colesterol total ó

cualquiera de los niveles de lipoproteínas sólo. La relación colesterol total/HDL tiene la ventaja de ser un cálculo simple y la posibilidad de aplicación en distintas formas de hiperlipidemia, especialmente hipertrigliceridemia y que puede ser estimado en plasma sin ayunas. Para hombres de 40 a 65 años, a una relación de 4.4 se le asigna un riesgo coronario de 1; esta relación corresponde a un nivel de colesterol total de 200 mg/dl y 45 mg/dl de HDL. Una relación de 3.0 representa la mitad de riesgo que el nivel basal y el riesgo coronario se incrementa el doble con una relación de 6.2, el triple con 7.7 y cuatro veces más con 9.5 (81).

2.d.11. HIPERTRIGLICERIDEMIA COMO FACTOR DE RIESGO.

Si los niveles plasmáticos de triglicéridos ó VLDL inciden de forma positiva en el desarrollo de la cardiopatía isquémica es un tema hoy en discusión que no ha sido aclarado por los diversos estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha.

En una revisión (156) de los diversos estudios epidemiológicos que han estudiado la asociación entre triglicéridos y CP hallaban que en los primeros estudios casos-control, los TG se mostraban asociados a CP, pero muchos de ellos no hicieron ajustes para el nivel de colesterol total y aquéllos que lo hicieron, mostraban una menor consistencia de esa asociación.

En los estudios prospectivos llevados a cabo en diferentes poblaciones, que incluyen hombres y mujeres de diferentes grupos étnicos y distintas edades durante periodos de seguimiento que varían entre 4 y 15 años, la asociación es menos consistente que la encontrada en los estudios casos-control.

El **Estudio Prospectivo Cardiovascular de Noruega** (157) examinó la relación entre TG séricos sin ayunas y muerte por enfermedad coronaria en 37.546 hombres de 35 a 49 años en cuatro regiones de Noruega que fueron seguidos durante un periodo medio de 9 años, en el que ocurrieron 369 muertes por enfermedad coronaria. En el análisis multivariante, el log (TG), pero no los TG se mostraron como un predictor estadísticamente significativo, aunque ligero, de muerte coronaria en los grupos de edad de 40-44 y 45-49 años. Cuando otros FR coronario se ajustaron en el análisis multivariante, el log(TG) fueron un predictor independiente sólo en el grupo de 45-49 años y en los niveles más altos de colesterol.

Estos resultados son contrarios a los del **Estudio Prospectivo**

de París (156), donde 3.585 hombres de edad media fueron seguidos durante una media de 11.5 años. En el análisis estadístico, los hombres con los niveles inferiores de colesterol mostraban un riesgo relativo, al relacionar TG con CP estadísticamente significativo después del ajuste de otras variables como edad, IMC, TAS y diabetes, mientras que en los que mostraban niveles elevados de colesterol no era significativo. Esto indica que una transformación a log que da menos peso a los valores más altos de TG puede tener influencia sustancial sobre los resultados.

El **Registro de Datos Cardiovasculares de Milwaukee** (158) sobre 5.216 adultos examinó la asociación de enfermedad arterial documentada arteriográficamente con los niveles plasmáticos de TG, colesterol total y HDL. Los niveles elevados de TG se relacionaron con la extensión de coronariopatía (estimada según el número y severidad de la estenosis) en ambos sexos, independientemente del colesterol total, edad, obesidad, HTA, tabaquismo y consumo de alcohol. La asociación entre TG y oclusión coronaria fue mayor en los niveles más bajos de colesterol (<250 mg/dl).

Los niveles de TG fueron correlacionados positivamente con los de colesterol total e inversamente con las HDL. En los análisis de regresión, tras el ajuste de HDL, no hubo asociación significativa entre TG y oclusión.

Entre las razones que hay que considerar para explicar las diferentes asociaciones encontradas están:

- la gran variabilidad de la distribución inter e intra-individual de los TG. Las desviaciones estándar para la distribución de TG de varones blancos se ha estimado que son de 2 a 3 veces las del colesterol (159). La gran variación intraindividual implica la posibilidad de una clasificación errónea de los individuos en los estudios que se basan en una sola determinación. La variación interindividual implica una

menor precisión de las determinaciones de los TG en comparación con la medida de otros lípidos. En cualquier caso, la capacidad para detectar asociaciones entre niveles elevados de TG y CP se reduce.

- otra posibilidad que se desprende de los resultados del **Western Collaborative Group Study**, que concluyó que los TG no eran un factor de riesgo de CP a los 7 años de seguimiento y del **Estudio Prospectivo de Estocolmo** sobre 3.486 varones con un seguimiento de 19 años que halló la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo de infarto de miocardio, es la diferencia en el parámetro final analizado en ambos estudios. En el primer caso, se valoró como complicación cardiovascular tanto la aparición de angina como la de infarto silente ó sintomático, mientras que en el último estudio sólo el infarto de miocardio confirmado fué considerado criterio definitivo (160).

- los TG y las VLDL que circulan por el plasma representan lípidos y lipoproteínas procedentes de diversos orígenes y con diversos destinos; así, los TG unidos a quilomicrones no tienen el mismo significado que los unidos a VLDL; las mismas VLDL representan un extenso rango de partículas de distinto tamaño y composición. Cada vez es mayor la evidencia de que la aterogenicidad de las lipoproteínas ricas en Tg depende de la composición en lípidos y apoproteínas, lo cual viene determinado por su origen metabólico, por lo que a la hora del riesgo, no es tan importante la existencia de niveles elevados de triglicéridos ó VLDL como la anomalía de la lipoproteína que provoca dicho aumento. Los quilomicrones por sí sólo tienen poco potencial aterogénico, como se puede deducir de la baja incidencia de cardiopatía isquémica entre los pacientes afectados de hipertrigliceridemia familiar. Las VLDL pueden ser ó no aterogénicas, dependiendo del contenido de apo B que contienen (156)(160).

- también hay que tener en cuenta que, en general, los análisis de TG se realizan tras ayuno de 12 horas, y esto puede

no reflejar el efecto potencialmente aterogénico de las elevaciones postprandiales de los TG, a través de su producto catabólico, las partículas remanentes de quilomicrones (159).

- se han encontrado 2 subclases de LDL (A y B), siendo la LDL B más pequeña y densa, con la que sí está correlacionada la VLDL, y la LDL A, partícula grande con la que no está correlacionada. Además, en los sujetos con subclase A, el aumento de TG, se acompaña de la disminución de HDL. En un estudio caso-control, se demostró que el patrón B está asociado a un incremento del riesgo de infarto de miocardio aproximadamente 3 veces superior al patrón A (159). Se ha postulado que estas subclases presenten distinto número de receptores, distinta afinidad por los receptores ó incluso que puedan ser aclaradas por vías independientes del receptor (161).

- por último, es particularmente importante tener en cuenta la bien documentada relación inversa entre HDL y TG, que es un reflejo de las interrelaciones metabólicas entre las partículas de HDL y VLDL y que ayuda a explicar porqué los TG no emergen, de modo general, como un factor de riesgo independiente cuando las HDL se incluyen en los análisis multivariante (159). Se ha sugerido que la insulina puede jugar un papel central en la determinación de las concentraciones de TG y HDL. Dado que la secreción hepática de VLDL y concentración de TG plasmáticos están significativamente correlacionados con la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, puede ser que la relación entre insulina y TG sea directa (162).

2.e. OBESIDAD

2.e.1. **Definición de obesidad.** El tejido adiposo es un constituyente normal del cuerpo humano que sirve a la importante función de almacenar energía en forma de grasa que será movilizada en respuesta a las demandas metabólicas. La obesidad es un exceso de la grasa corporal que frecuentemente provoca un significativo perjuicio para la salud. El exceso de acumulación de grasa se asocia con un aumento en el tamaño de las células grasas y en personas con obesidad extrema, también aumenta el número de estas células. El efecto neto de este mecanismo es un desequilibrio entre la ingesta de energía y su gasto.

La determinación precisa de la cantidad de grasa corporal requiere métodos técnicamente sofisticados que sólo son disponibles en laboratorios de investigación. Para los estudios de salud pública y la práctica clínica, las mediciones antropométricas basadas en la altura, peso y pliegues corporales son las recomendadas. Para los adultos mayores de 20 años se suelen utilizar 2 métodos: la estimación del peso relativo (el peso corporal dividido por el peso deseable que se recomienda en las tablas de la Metropolitan life Insurance Company) y el cálculo del índice de masa corporal (IMC) (peso corporal en kg dividido por la altura en m²). Dado que la composición corporal varía entre las personas con la misma altura y peso, estas medidas son sólo aproximativas de la cantidad precisa de grasa. De todas formas, estas mediciones se correlacionan con el riesgo de efectos adversos sobre la salud y la longevidad.

Los depósitos de tejido adiposo no constituyen un órgano uniforme; las células grasas alrededor de la cintura y flancos y en el abdomen son metabólicamente más activas que las de los muslos y nalgas. La localización de la grasa parece ser un predictor importante de los riesgos para la salud de la obesidad. Los lugares de predominio de la grasa corporal se miden fácilmente por la relación de las circunferencias de cintura a

cadera.

El uso de los índices de grasa corporal en estudios de grandes poblaciones ha mostrado una relación continua entre el peso relativo ó el IMC y la morbilidad y mortalidad. Por este motivo, todas las definiciones cuantitativas de obesidad deben ser arbitrarias. La Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud americana acordó que un incremento en el peso corporal del 20% ó más por encima del peso deseable constituye un riesgo establecido para la salud, aunque a niveles menores puede implicar riesgo, especialmente, en presencia de diabetes, HTA, enfermedad cardiaca ó asociado a sus factores de riesgo (163).

Los datos del NHANES II sobre una muestra representativa de los residentes de EEUU mostró que por encima del percentil 85, los varones presentaban un IMC de 27.8 ó mayor y las mujeres de 27.3 ó más.

2.e.2. La obesidad como factor de riesgo. Muchos estudios epidemiológicos indican que padecer obesidad se asocia con un aumento en el riesgo de CP, pero si es un factor de riesgo independiente es todavía objeto de discusión.

El Estudio de Framingham lo consideró como factor independiente tras el seguimiento de 26 años (81). En el Estudio de Corazón Británico Regional (142) no se demostró como factor de riesgo independiente, pero el riesgo de CP era el doble en los situados en quintil superior de IMC comparados con los del quintil inferior. La revisión de los datos del Proyecto Global sobre 12.381 varones blancos de 40 a 64 años en 8 poblaciones de EEUU, con un seguimiento de 4.9 a 9.6 años, ofrece una relación lineal estadísticamente significativa entre el peso relativo y la aparición posterior de enfermedad coronaria, pero para las cohortes individuales, los resultados fueron distintos. En el Estudio de Siete Países, la incidencia de mortalidad coronaria

a los 10 años de seguimiento fué negativamente correlacionada con el peso relativo, IMC ó pliegues corporales. En la mayoría de las áreas de estudio, la probabilidad de muerte parecía ser inferior para los hombres con algo de sobrepeso. En Finlandia, donde las tasas altas de enfermedad coronaria son suficientes para hacer estimaciones a través de un ancho rango de IMC, la frecuencia más baja de los parámetros finales de enfermedad coronaria aparecía en los hombres del decil superior del peso relativo. Por otro lado, en los EEUU, a la vez que se observa una disminución en las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular, se está produciendo un aumento en la proporción de la población adulta con sobrepeso (164).

El Honolulu Heart Programm (165), sobre una cohorte de japoneses-americanos de Hawai, seguidos durante 12 años, encontró que las tasas de incidencia ajustadas por edad de enfermedades cv fatales y no fatales eran más altas entre los obesos, medido por el IMC, tanto entre normotensos como hipertensos. Con la medida del pliegue subescapular, éste efecto era aún más pronunciado. Los niveles de otros factores de riesgo (colesterol, glucosa y triglicéridos) también aumentaban significativamente con el aumento en el pliegue, así como la proporción de hipertensos. La relación con los fumadores fué significativa, pero en sentido inverso. Los riesgos relativos estimaron que aquéllos situados en el tercil medio del pliegue subescapular presentaban un exceso del 70% de enfermedad coronaria definitiva. Tras el ajuste de los otros FR concomitantes, el exceso de riesgo se mantenía en un 40% para los del tercil medio y en un 50% para los del tercil superior (166).

La muestra del Estudio Whitehall (167) fué clasificada en 10 grupos por la presencia ó ausencia de HTA y por quintiles de IMC. El riesgo de muerte por enfermedad cv a los 10 años de seguimiento, en cada grupo, estimado por regresión logística tras el ajuste de la edad, tabaquismo y ocupación, concluyó que el riesgo absoluto de muerte más alto fué observado en los hipertensos delgados.

El Nurses Health Study (168), encontró que la adiposidad aumentaba con la edad. Tras el ajuste de ésta, el peso relativo mostraba una fuerte relación inversa con el tabaquismo. Las fumadoras constituían el 40% del grupo más delgado, pero sólo el 25% de las más pesadas.

La HTA, diabetes y niveles elevados de colesterol fueron de 2 a 5 veces más prevalente entre las mujeres con los IMC más altos. Los riesgos relativos, ajustados por edad, para IAM no fatal, enfermedad coronaria fatal y angina de pecho, aumentaban progresivamente con cada categoría de aumento en el peso relativo: la tasa de infarto de miocardio no fatal y fatal combinada, tras el ajuste de la edad y el tabaquismo fué de 32 por 100.000 personas/año en la categoría de peso más delgado y de 106 por 100.000 personas/año en el grupo más pesado. En un modelo multivariante con ajuste simultáneo de todas las variables, los riesgos relativos se atenuaron, pero permanecían significativamente elevados en los pesos relativos más pesados.

Por otro lado, los cambios en el peso corporal se reflejan en cambios de los parámetros de riesgo: TA, lípidos séricos, glucosa y ácido úrico (169).

Las razones de estos dispares resultados pueden ser varias:

- el sobrepeso modesto puede reflejar un status de no fumador; se sabe que los fumadores son más delgados que los no fumadores y presentan un aumento en el riesgo de enfermedad cv.

- se ha postulado que además de consumir más calorías, los individuos en sobrepeso puede ser que consuman más oligoelementos protectores, alcohol, ó fibra. Tambien se ha observado que los obesos tienen niveles más altos de estrógenos con el efecto protector que se les ha asignado.

- es posible que no sea el peso corporal, sino el contenido de macronutrientes de una dieta grasa lo que es aterogénico. Las personas con obesidad exógena parece que comen más por gusto que por hambre y puede que les sean más atractivas las comidas más gustosas como las grasas animales. Las diferencias en los tipos de grasas preferidos pueden explicar las diferentes consecuencias aterogénicas teniendo el mismo peso relativo. Así, el uso de aceite de oliva puede explicar la asociación negativa entre peso relativo y riesgo de enfermedad coronaria que se encuentra en el Sur de Europa.

En el Estudio Europeo de Distribución de la Grasa (170), realizado sobre una muestra de 450 mujeres de 38 años elegidas aleatoriamente de cinco centros europeos mostró que las diferencias en el grado de sobrepeso (según IMC) y la distribución de la grasa no reducía las diferencias encontradas entre los niveles de lípidos y TA. De hecho, las mujeres de Nápoles que presentaban una media de obesidad mayor y tenían más grasa abdominal que las mujeres de los otros centros presentaban los niveles más bajos de lípidos. También podría explicar parte de la disminución en la mortalidad cv que ha ocurrido en EEUU a pesar del aumento en la obesidad por el aumento en el consumo de grasas vegetales en vez de animales.

- las medidas indirectas de la adiposidad dejan un 25 a 45% de la varianza en la grasa sin explicar y el sesgo por clasificación errónea puede explicar la débil asociación entre obesidad y CP. De todas formas, aún en estudios que han utilizado medidas directas de la obesidad, se ha fracasado para encontrar esa asociación, por lo que puede ocurrir que la asociación con enfermedad cv se encuentre sólo en un subgrupo de personas con obesidad; este efecto, entonces, sería diluido en la población total y dificulta encontrarlo excepto en grandes poblaciones y tras un periodo largo de observación.

Los datos del estudio Framingham indican que durante los primeros 6 años, la mortalidad y el peso tenían una relación

inversa, pero con el tiempo esta relación toma forma de "U" con una mortalidad mínima en el peso relativo de 100% a 109% (171).

Estudios actuales (172) (173) se han dirigido hacia la distribución del tejido adiposo y los individuos con exceso de grasa abdominal (obesidad androide) sería ese subgrupo con un perfil cardiovascular negativo y no mostrarían riesgo ó éste sería menor en los individuos con distribución periférica de la grasa (obesidad ginoide).

El tejido adiposo localizado en el abdomen es metabólicamente más activo y sensible a los estímulos lipolíticos, que produciría un exceso de ácidos grasos libres circulantes que drenan directamente a la vena portal y que pueden ocasionar una activación de la glucogenolisis hepática y una interferencia en el aclaramiento hepático de la insulina e hiperinsulinemia periférica y resistencia a la insulina con sus presumibles asociaciones con enfermedades tales como diabetes, hiperlipidemia e hipertensión.

2.e.3. Obesidad- Hipertensión. La TA y el peso corporal están íntimamente relacionados. A medida que la masa corporal aumenta, la presión arterial sube. La HTA aparece frecuentemente en poblaciones que ganan peso con la edad y es infrecuente en poblaciones primitivas que no son obesas y tienden a perder peso con el avance de los años. La HTA no sólo es frecuente en obesos, sino que la ganancia de peso en jóvenes es un potente FR para el desarrollo subsiguiente de HTA.

El Estudio Intersalt (174), examinó 10.079 hombres y mujeres de 20 a 59 años en 32 países, para investigar las asociaciones de los electrolitos urinarios con la TA, pero también examinó otros factores, entre ellos la obesidad. Halló que tras el ajuste de edad, sexo, ingesta de alcohol, tabaco, excreción de sodio y potasio y altura, las correlaciones entre peso y TA fueron ligeramente más grandes que para el IMC. La asociación de peso con la TAS no variaba con la edad ó el sexo. Para cada grupo de

edad y sexo, la diferencia en la TAS asociada a una diferencia de 10 kg fué de aproximadamente 3.0 mm Hg. Para la TAD, variaba desde 2.0 mm Hg en las mujeres de 40-59 años a 2.7 mm Hg en los hombres de 20-39 años.

El Programa de Cuidados Médicos Permanente Kaiser (175) valoró el papel predictivo de la distribución de la grasa corporal en el desarrollo de HTA esencial en un estudio longitudinal entre personas normotensas al inicio del estudio de 30 a 49 años que fueron seguidas hasta los 55 años. Los que desarrollaron HTA mostraban significativamente valores más altos de IMC y pliegues que los controles. La ganancia de peso desde el inicio del estudio fué fuertemente predictivo del desarrollo de HTA tras el ajuste del IMC inicial.

Entre los factores que pueden estar implicados en el desarrollo de ambas patologías se encuentran las alteraciones metabólicas como hiperinsulinismo, aumento del tono simpático, estimulación de la actividad tiroidea y alteraciones en el metabolismo esteroide.

El hiperinsulinismo contribuiría al desarrollo y mantenimiento de la HTA por medio de cuatro mecanismos: a) aumento de la reabsorción tubular de sodio, independientemente del flujo plasmático renal ó niveles de aldosterona, b) activación del simpático, c) alteración de los mecanismos de transporte iónico transmembrana que conducen al incremento del contenido intracelular de sodio y calcio y, secundariamente, de la resistencia vascular periférica y d) activación de la proliferación vascular miocítica, vía activación del protooncogen C-myc y de cambios en el ph intracelular (176).

La hiperactividad del SNS se demuestra por la existencia en los obesos hipertensos de niveles elevados de noradrenalina y éstos descienden durante la pérdida de peso. Esta estimulación está producida por un efecto directo de la dieta y por la hiperinsulinemia, siendo sus consecuencias un incremento de la

frecuencia cardiaca y de la contractibilidad miocárdica, vasoconstricción, incremento de la reabsorción renal de sodio, secreción de renina y vasoconstricción arteriolar. Las primeras aumentan el gasto cardiaco y las últimas las resistencias periféricas, contribuyendo ambas al aumento de la TA (177).

Por lo que respecta a la actividad tiroidea, se ha demostrado que el aporte calórico excesivo, especialmente si es a expensas de hidratos de carbono, condiciona un aumento de los niveles séricos de triyodotironina (T_3), que experimentalmente se ha asociado a una mayor susceptibilidad en los mecanismos presores al determinar dicha hormona un incremento de los receptores beta-adrenérgicos, así como un efecto inductor sobre el sistema enzimático sodio-potasio ATP-asa (178).

Por último, aunque la actividad de la renina plasmática (ARP) en el obeso es normal, este hecho debe interpretarse con cautela, dado que la obesidad implica una elevación del sodio corporal total y de la volemia. Por lo tanto, la ARP está relativamente muy aumentada debido a la estimulación del SNS, pues mantiene cifras normales, cuando le correspondería estar descendida (177).

2.e.4. Obesidad-lípidos. Los estudios NHANES I y II demuestran que el riesgo relativo de hipercolesterolemia en americanos con exceso de peso de 20 a 75 años era 1.5 veces superior al correspondiente a los no obesos. La asociación entre obesidad y colesterol sérico se hacía menos significativa a medida que aumentaba la edad (179).

Un estudio en Holanda (180), que examinó el impacto de las variaciones en la obesidad sobre el colesterol total y HDL durante un periodo de 10 años en una cohorte de 315 hombres de 18 ó 19 años al inicio del estudio, concluyó que el cambio en el IMC fué la variable que mejor explicaba los cambios en el colesterol total. Por cada incremento de 1 kg/m² en el IMC, se

asociaba un aumento de 0.20 mmol/l de colesterol total y una disminución de 0.02 mmol/l en las HDL, en el análisis de regresión múltiple.

El Estudio de Tromso (181) encontró el IMC asociado significativa y positivamente con el colesterol total y triglicéridos en suero y de forma inversa con la concentración de HDL. Un incremento de un 5% en el IMC se asoció con un incremento de 1mg/dl de colesterol total, 11 mg/dl en TG y una disminución de 1mg/dl de HDL en hombres. En las mujeres, esas asociaciones fueron de 2mg/dl, 4mg/dl y 1 mg/dl, respectivamente.

2.f. ACTIVIDAD FISICA

El efecto más importante que el ejercicio hace sobre el aparato circulatorio es la hipertrofia cardiaca, que será distinta según el tipo de ejercicio. Los deportes de resistencia que suponen un ejercicio dinámico ó isotónico, originan una hipertrofia excéntrica por sobrecarga de volumen, es decir, hipertrofia más dilatación. Los ejercicios isométricos ó de fuerza dan lugar a hipertrofia cardiaca concéntrica pura por sobrecarga de presión.

Otras dos respuestas importantes del ejercicio son la bradicardia de reposo y la disminución de las resistencias periféricas. El ejercicio físico supone un estres que da lugar a la activación del sistema simpático y liberación de catecolaminas que producen aumento de la fuerza contráctil del corazón y de la frecuencia cardiaca con el objeto de aumentar el volumen minuto circulante. La estimulación simpática continuada da lugar a un fenómeno denominado "regulación descendente" que disminuye la densidad del número de receptores simpáticos y provoca bradicardia en reposo. Tambien se produce vasodilatación periférica, que al disminuir las resistencias periféricas en el ejercicio, desciende tambien la tensión arterial en reposo (182).

La relación entre actividad física y riesgo de presentar CP es un tema todavía controvertido. La primera evidencia estadística de que el ejercicio puede prevenir la aparición de enfermedad coronaria procede de un estudio de 1966, en el que se demostró que los cobradores de autobuses de dos pisos ingleses tenían menos incidencia de enfermedad coronaria que los conductores, dos grupos que son socioeconómicamente similares, pero uno con gran actividad física (cobradores) y otro sedentario (conductores) (182).

Un estudio sobre 6.531 estibadores del puerto de San Francisco, que tuvo un seguimiento de 22 años, demostró que había un menor riesgo de infarto fatal de miocardio y muerte súbita en

los hombres con niveles más altos de gasto de energía. Los niveles altos de actividad física también reducían el riesgo de ataque cardíaco en un 26% en un grupo de 16.936 alumnos de la Universidad de Harvard (183).

En el estudio Whitehall, a los 8 años de seguimiento, se informó de una reducción del 50% en la incidencia de accidentes coronarios en aquellos funcionarios que referían en el cuestionario la realización de actividad física durante los fines de semana (184).

En el estudio de Framingham, las tasas de CP tras 14 años de seguimiento, se relacionaron inversamente con la actividad física en hombres pero no en mujeres. Esta relación fue independiente de la edad, TA, tabaquismo y niveles de colesterol (81).

En el Proyecto de North Karelia (Finlandia) (185), la falta de actividad física ocupacional ó durante el tiempo libre se asociaba con un riesgo relativo residual de 1.3 para muerte por cardiopatía isquémica. Cuando se realizaron ajustes por los años de educación, participación social, consumo de tabaco, colesterol y presión arterial, la asociación residual de actividad física en el tiempo libre con riesgo de CP se debilitó, mientras que para la actividad física ocupacional no se afectó esa relación. Esto quizás es debido a la existencia de características relacionadas con el riesgo que se agrupan en las personas con estilo de vida sedentario.

Un metaanálisis de 27 estudios (186) dirigidos a estudiar la asociación entre falta de actividad física y aumento en el riesgo de enfermedad coronaria ofrece una asociación entre esas dos variables. Esta asociación era más fuerte cuando se comparan los grupos con alta actividad física con los grupos sedentarios, que cuando el grupo comparado tiene un nivel de actividad física moderada. Este patrón de asociación soporta una relación dosis-respuesta entre la actividad física y la protección frente a enfermedad coronaria.

También existen evidencias experimentales, como un estudio sobre mandriles que desarrollaron aterosclerosis tras ser alimentados con dietas ricas en colesterol. Los animales que hacían ejercicios en norias demostraron una clara evidencia histológica de disminución de la aterosclerosis y calibres de las arterias coronarias más amplios que los monos sedentarios (184).

La mayoría de las evidencias indican que el efecto protector que tiene el ejercicio frente a la CP puede ser explicado por su efecto sobre los otros factores de riesgo:

2.f.1. Ejercicio-hipertensión.- La presión sanguínea elevada puede reflejar inicialmente una fase hemodinámica hipercinética de rendimiento cardíaco aumentado y resistencias vasculares normales. Posteriormente puede predominar la resistencia vascular elevada. Los efectos del entrenamiento físico aeróbico son, en parte, los de un tono adrenérgico disminuido con bradicardia en reposo y una aceleración deprimida del pulso cuando la persona practica el ejercicio. Se ha informado de disminución de la resistencia periférica después del entrenamiento físico, tanto en adultos como en niños. También hay una cierta evidencia de que la sensibilidad del baroreceptor pueda estar disminuida en los individuos entrenados en el ejercicio físico de resistencia.

Los estudios que evalúan el efecto del entrenamiento físico en los adultos hipertensos han dado resultados contradictorios. Aunque muchos han demostrado un efecto saludable sobre la presión sanguínea, los resultados han sido confusos con frecuencia por falta de controles equivalentes, uso de medicación antihipertensiva ó procedimientos no estandarizados de medición (184).

2.f.2. Ejercicio-lipoproteínas.- Se han encontrado niveles inferiores de lipoproteínas ricas en triglicéridos y superiores de HDL en atletas de resistencia. Pero cuando se ha intentado aumentar los niveles de HDL en hombres sedentarios por el ejercicio, los resultados han sido limitados.

Un estudio sobre 81 hombres y tras un año de ejercicio controlado (187), encontró una correlación entre el nivel de ejercicio y el aumento de las HDL, pero un aumento significativo solo pudo ser detectado en aquéllos hombres que durante las últimas 7 semanas del ensayo llegaban a 12 millas/semana, que es un nivel de ejercicio no alcanzable por la mayoría. Incluso aparecía una tendencia en el sentido de que los hombres con niveles superiores de HDL al inicio del ensayo, conseguían incrementos mayores tanto en el nivel de ejercicio como en las HDL, sugiriendo un efecto de selección relacionado con diferencias metabólicas interindividuales, al menos en parte, de origen genético. Finalmente, análisis posteriores de la misma cohorte (188) indicaron que la pérdida de peso inducida por el ejercicio ó por una disminución en la ingesta calórica sin incremento en la actividad física era un elemento esencial en la respuesta de HDL.

El estudio NHANES II (189) encontró que los individuos que informaban de los menores niveles de actividad física, presentaban la media de IMC y pliegue tricicipital más alto que los que referían mayor actividad. Esta asociación fué evidente tanto en hombres como en mujeres y tanto para la actividad ocupacional como recreacional, por lo que el peso corporal relativo y la grasa pueden ser confusores potenciales en la valoración del riesgo asociado a la actividad física.

Otro estudio (190) sobre un grupo de hombres de 20-35 años, residentes de Samoa que se clasificaron en 4 grupos atendiendo a su actividad física ocupacional y de recreo halló que los niveles de colesterol plasmático no variaban entre los distintos grupos; en cambio, la concentración de HDL sí era más alta en el grupo más activo (labores rurales). Cuando en el análisis estadístico se controló la grasa del tronco, las diferencias disminuían a niveles no significativos, aunque se mantenían las diferencias entre los trabajadores rurales y los de actividad ocupacional sedentaria. Esto sugiere que algunas de las variaciones en los niveles de lipoproteínas pueden ser asociadas

con la variación en el peso corporal, pero que, especialmente las HDL, todavía retienen alguna variación residual que es consistente con las variaciones en la actividad física.

Un estudio (191), que evaluó los efectos de la pérdida de peso por dieta ó por ejercicio en 26 obesos sanos no fumadores sobre las lipoproteínas y apo A-I hallaron que las HDL aumentaron en ambos grupos, pero no hallaron relaciones significativas entre los cambios en el peso ó composición corporal en ninguno de los dos grupos, por lo que sugieren que la dieta y el ejercicio tienen efectos diferentes sobre las HDL. El grupo con ejercicio mostraba un incremento en la concentración de apo A-I. La relación HDL/apo A-I tras el ejercicio fué similar al inicial, mientras que se observó un aumento significativo en esta relación tras la pérdida de peso por la dieta.

Los cambios inducidos por el ejercicio en el metabolismo de los TG puede contribuir a la respuesta de las HDL. La deplección de los depósitos de energía en el músculo y en tejido adiposo con el ejercicio prolongado puede servir como estímulo para aumentar la captación de ácidos grasos de TG por estos tejidos. Esto, en parte, puede ser mediado por un incremento en la actividad de la LPL, aunque también se ha implicado una reducción en la actividad de la LH (188).

El Estudio de Seguimiento de Mortalidad del LRC (192) halló que la forma física, valorada por un test de treadmill se asociaba con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y CP en una población de hombres de mediana edad. La tasa cruda de mortalidad fué más alta en el cuartil inferior y el ajuste de la edad no varió esa asociación y cuando se añadían el tabaco, TAS, LDL y HDL disminuía sólo ligeramente esta asociación, por lo que sugieren que la actividad física actúa a través de otras vías, además de los conocidos efectos sobre TA y lípidos séricos para ejercer su efecto protector.

2.g. ALCOHOL

El alcohol ejerce un efecto tóxico directo sobre el músculo cardiaco, provocando miocardiopatía. También puede alterar la duración del potencial de acción, así como la velocidad de conducción lo que hace biológicamente plausible la asociación de gran ingestión de alcohol y arritmias, aún en ausencia de enfermedad cardiaca de base.

Los datos existentes que relacionan la ingestión de alcohol con enfermedad cardiovascular muestran que los riesgos relativos ajustados para el alcohol son protectores a niveles moderados de consumo, pero el beneficio puede desaparecer a niveles más altos de consumo.

Los datos del Estudio de Framingham (193) a los 20 años de seguimiento muestran una relación en forma de "U" con la mortalidad por enfermedad coronaria. En los no fumadores, la cerveza y el vino muestran las reducciones más grandes en la mortalidad que los licores. La mortalidad por CP disminuyó aproximadamente un 40% en no fumadores y un 50% en los grandes fumadores a niveles de consumo de 233-350 gr/semana. En las mujeres fumadoras se encontró una tendencia similar aunque no se estableció una significación estadística. Las mujeres no fumadoras mostraban tendencias irregulares, que puede ser debido a sus inferiores niveles de consumo.

El LRC PS (83) halló que la mortalidad por enfermedad cardiovascular mostraba una relación en forma de "U" con el nivel de consumo de alcohol, encontrándose las tasas más bajas entre los 10 y 29 ml/día.

El British Regional Heart Study (194) encontró una relación entre ingesta de alcohol y mortalidad total en forma de "U" y una relación inversa con la mortalidad cardiovascular tras el ajuste de la edad, tabaco y clase social.

Un estudio casos-contróles sobre una población de Auckland (Nueva Zelanda) (195) halló que para ambos sexos combinados, todos los bebedores mostraban una disminución del riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita coronaria en comparación con los no bebedores. No hallaron una relación dosis-respuesta dado que los riesgos relativos fueron similares para cada categoría de bebedor (ligero, moderado, grande). En varones, el riesgo de IAM estaba significativamente disminuido en los bebedores, pero el riesgo de muerte súbita coronaria asociado con la bebida no fué significativo (quizás por el menor número de casos de muerte súbita en relación a los de infarto). El análisis multivariante de regresión logística mostraba que esas asociaciones eran independientes de la HTA, tabaquismo y colesterol en hombres pero no en mujeres, donde la HTA y el tabaco actuaban como factores de confusión.

Un estudio prospectivo de 5 años de seguimiento sobre 4.532 hombres de 40-64 años (196) encontró que la mortalidad por enfermedad coronaria así como la incidencia de enfermedad súbita cardiaca era inferior en los abstemios que en los bebedores en todos los grupos de edad. En esta población, el consumo de licores era más importante que el resto de bebidas alcohólicas.

El Nurses Health Study (197) halló que los riesgos relativos ajustados por edad de enfermedad coronaria a los 4 años de seguimiento, disminuían entre las bebedoras. Entre las que bebían 14.9 gr/día de alcohol (1 bebida/día), el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria severa era aproximadamente la mitad de las no bebedoras. El aparente beneficio era más grande entre las bebedoras de vino que consumían 5 gr/día de alcohol con un riesgo relativo de 0.4 y las bebedoras de cerveza que consumían menos de 5 gr/día con un riesgo relativo de 0.3.

En cuanto al ictus, en este estudio se observó una asociación inversa entre la ingesta de alcohol y el riesgo, excepto para los niveles más altos de consumo. De todas formas, había una tendencia en el sentido de un riesgo más alto para hemorragia

subaracnoidea.

Un estudio retrospectivo caso-control (198) que investigó una posible asociación entre ingesta de alcohol e ictus sobre 230 pacientes y 230 controles de ambos sexos, halló que la relación entre ingesta de alcohol y el riesgo relativo no era lineal. Entre los varones, el consumo ligero (10-90 gr/sem) se asociaba con una disminución en el riesgo relativo en comparación con los no bebedores, pero el consumo alto (>300 gr/sem) aumentaba el riesgo relativo a 4.2.

La plausibilidad biológica del aparente efecto protector del alcohol se halla en sus efectos sobre los niveles de lipoproteínas, especialmente las HDL y sobre la TA. Entre los estudios que han estudiado esas asociaciones:

2.g.1. Alcohol-lipoproteínas.- El Tromso Heart Study (199) sobre 14.667 hombres y mujeres de 20 a 54 años halló una relación fuertemente positiva con las HDL en ambos sexos. El vino y la embriaguez se relacionaron inversamente con el colesterol total en mujeres. En general, las mujeres mostraban efectos más favorables del alcohol que los hombres, quizás debido a que bebían menos a menudo. Observaron una asociación negativa entre el vino y la TA y positiva con la cerveza y licores.

Un estudio (200) diseñado para investigar el efecto del alcohol sobre las lipoproteínas seleccionó 36 varones de 18 a 60 años que admitían un consumo regular de alcohol previo mínimo de un año y un grupo control abstemio. Se evidenció una tendencia para el colesterol y TG a ser superiores en los grupos más bebedores (>70 gr/día), sin alcanzar significación estadística. Las únicas diferencias estadísticamente significativas correspondieron a las HDL₂, que fué significativamente superior en el grupo más bebedor con respecto a los demás. Las HDL₃ siguieron una tendencia parecida sin alcanzar rango de significación. En los grupos consumidores de alcohol se objetivó un enriquecimiento en apo C, a expensas de apo A-I en las HDL₂,

por lo que sugieren una hiperactividad de la LPL desencadenada por el consumo crónico de alcohol, que incrementaría la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG, las cuales transferirían componentes de superficie a partículas HDL.

En una población laboral de Zimbawe (201), el consumo de alcohol también se asoció con incrementos en las concentraciones séricas de HDL y apo A-I y no mostraba efectos sobre las mujeres.

Un ensayo (202) desarrollado sobre voluntarios jóvenes sanos que se clasificaron en 2 grupos: unos bebedores ligeros (92 ± 16 gr/sem) y otros moderados (327 ± 81 gr/sem) y que a las 6 semanas se abstuvieron de beber halló que las concentraciones de HDL aumentaban significativamente en los 2 grupos durante el tiempo de consumo de alcohol y retornaban a los niveles iniciales tras 3 semanas de abstinencia. Las concentraciones de LDL, colesterol total y TG no fueron diferentes entre los 2 periodos, aunque se observó una tendencia en LDL y colesterol a disminuir en los bebedores ligeros. La GOT y GGT, medidas para detectar inducción microsomal enzimática no mostraron cambios entre los 2 periodos. El aumento y la disminución en las HDL no diferían significativamente entre los dos grupos, a pesar de las distintas cantidades de consumo de alcohol.

Por último, un estudio (203) que determinó las concentraciones de LPL y LH en plasma de hombres alcohólicos antes y después de abstinencia halló que durante el periodo de bebida, la media de LPL era un 80% más alta en hombres alcohólicos que en los controles. La actividad enzimática disminuía significativamente después de 2 días de abstinencia y alcanzaba el rango normal después de 1 semana. La actividad de la LH también estaba significativamente aumentada en los alcohólicos, pero de forma menos marcada que la LPL.

Para monitorizar la secuencia de cambios inducidos por el alcohol en las lipoproteínas séricas, estos autores (203) condujeron un estudio en el que sirvieron alcohol a razón de 160

gr/día durante 3 días a 10 voluntarios no alcohólicos. Los resultados sugieren que la ingesta aguda de alcohol inicialmente estimula la secreción de partículas VLDL cargadas con TG y fosfolípidos y pobres en colesterol. La inducción concomitante de la actividad de la LPL resulta en la rápida hidrólisis de las partículas VLDL y en el aumento en la transferencia de material de superficie a las HDL.

Otro ensayo sobre 10 voluntarios no alcohólicos que consumieron 30 ó 60 gr/día de alcohol durante periodos de 3 semanas separados por un periodo de abstinencia de 3 semanas, encontró que la dosis más alta de alcohol se asociaba con un pequeño pero significativo aumento en los niveles de VLDL y TG en suero, mientras que la dosis más pequeña no mostraba efectos, como tampoco cambiaban las HDL, que sí lo hacía con la dosis alta. La ingesta de 30 gr/día se asoció con una tendencia al aumento en la concentración de HDL₃, mientras que no se observó cambios en la de HDL₂. La dosis de 60 gr/día era seguida de un aumento significativo en HDL₃ y también, aunque más pequeño, en HDL₂. El aumento en HDL₂ apareció rápidamente en las semanas 1 y 2, mientras que las concentraciones de HDL₃ aumentaban gradualmente hasta la tercera semana.

Por lo que se ve, los distintos estudios que se han dirigido a estudiar la relación alcohol-lipoproteínas encuentran distintos resultados, que pueden ser consecuencia de las diferentes dosis de alcohol y de la longitud del periodo de experimentación. Otros factores que pueden modificar los resultados son la susceptibilidad individual, dieta y el modo de la ingesta de alcohol. La respuesta al alcohol puede ser diferente si la misma cantidad se ingiere en varias pequeñas dosis durante el día ó durante un periodo corto de tiempo, resultando en unos niveles medios de alcohol bajos ó altos respectivamente.

La ingesta de alcohol tiene varios y complejos efectos sobre los lípidos séricos y las lipoproteínas y parece que no hay un sólo mecanismo patofisiológico que pueda explicar todos los

cambios. Los datos disponibles sugieren que la ingesta moderada y habitual de alcohol estimula primariamente la síntesis de apo A-I y A-II, que se refleja en un aumento en los niveles de HDL₃. La ingesta que exceda los 60-80 gr/día estimula la síntesis de VLDL y la actividad de la LPL. Si la ingesta de alcohol continúa en cantidades excesivas, el aumento en el transporte de VLDL aumentará las HDL₂.

2.g.2. Alcohol-tensión arterial.

El Michigan Blood Pressure Survey (204) sobre una muestra de 2.627 hombres y mujeres elegidos aleatoriamente encontró que en cada subgrupo de edad, para ambos sexos, los bebedores con las ingestas más altas de alcohol mostraban las medias de presión sanguínea más altas, a pesar de una masa corporal mayor ó equivalente entre los abstemios. Con el análisis multivariante y ajustando las variables de edad, sexo, IMC y uso de medicación antihipertensiva, la ingesta de alcohol reciente mostraba efectos significativos sobre la TAS y TAD. Las diferencias estadísticamente significativas sólo pudieron ser demostradas entre los consumidores de más de una bebida diaria. Los cálculos del riesgo atribuyeron al alcohol no más del 8.5% de la presión sanguínea elevada para ingestas de más de 1 bebida diaria.

El estudio longitudinal Caerphilly Heart Study (205) sobre una muestra de 387 hombres de 45 a 59 años halló una relación positiva significativa entre alcohol y TA. Calcularon un incremento de la TAS de 0.9 mm Hg por cada bebida alcohólica consumida al día. Para la TAD, los intervalos de confianza fueron anchos.

Una revisión (206) de los principales estudios epidemiológicos de la asociación entre presión sanguínea y niveles de consumo de alcohol (Framingham, Honolulu Heart Study, Kaiser Permanente, Chicago Western Electric) concluye que con

una sólo excepción, todos los estudios informaron de una correlación positiva del alcohol y la presión sanguínea. En los análisis multivariante, la asociación se mostraba independiente de otros factores como edad, peso relativo, ejercicio y tabaco. En general, la elevación de la TAS era mayor que la de la TAD.

En el Kaiser Permanente, los autores sugieren un efecto umbral de 3 bebidas/día (cada bebida definida como equivalente a 8-10 gr. de etanol) para la elevación de la presión sanguínea en ambos sexos y razas.

La prevalencia de HTA con el aumento en el consumo de alcohol fué similar en la mayoría de los estudios: en 3 ó 4 bebidas/día, la prevalencia de HTA era aproximadamente un 50% superior en los bebedores y de 6 a 7 bebidas/día, la prevalencia era un 100% más grande.

Un estudio (207) casos-contróles sobre una muestra de alcohólicos crónicos halló una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de HTA entre ambos grupos, siendo mayor en los alcohólicos (38.8% vs 10.8%). La relación se mostró de forma lineal, relacionándose directamente la elevación de la TA con la ingesta de alcohol a lo largo de la vida del individuo.

En el Programa de prevención de enfermedades cardiovasculares de la Junta de Extremadura (208), en el que se analizaron una serie de FR sobre 1.915 hipertensos y 8.043 controles normotensos, se halló que la ingestión importante de alcohol en el grupo control fué de 5.14% frente al 10.39% de los hipertensos. Esta relación no se observó con el consumo de cantidades pequeñas ó moderadas de alcohol, por lo que sugieren que exista un umbral a partir del cual se evidencian los efectos negativos de su consumo.

Un ensayo de intervención (209) sobre 44 hombres con HTA esencial tratada que durante 6 semanas se mantuvieron en su nivel de consumo usual para pasar otras 6 semanas a consumir cerveza

baja en alcohol (452 ml de etanol/sem a 64 ml/sem) encontró que tanto la TAS como la TAD disminuían significativamente durante las 2 últimas semanas del periodo bajo en alcohol. El análisis de regresión sugiere que la disminución en la ingesta de alcohol contribuyó a la disminución de la TA, independientemente de los cambios en el peso corporal.

El mecanismo que justifica la relación alcohol-tensión arterial no se conoce. Aunque se han descrito múltiples anomalías en el medio interno, ninguna de ellas las explica satisfactoriamente. Lo que sí parece concluirse es que es una relación causal, elevándose la presión arterial con la ingesta de alcohol y disminuyendo con su supresión.

2.h. CAFE

La cafeína es un alcaloide presente en diversas especies vegetales, entre ellas el café, el té, el cacao, la cola y el mate. Una taza de café contiene alrededor de 100 mg de cafeína (además de otras muchas sustancias) y aproximadamente la mitad, una taza de té ó un refresco de cola. La cafeína se absorbe rápidamente y se distribuye por toda el agua corporal. El hígado la metaboliza a través de varias rutas enzimáticas, casi todas ellas microsómicas. La inducción de estas enzimas, que tiene lugar en consumidores habituales y en fumadores acortan la vida media plasmática de la cafeína. Por el contrario, está alargada durante el embarazo y en pacientes con disfunción hepática.

Además de la intoxicación aguda por cafeína, tiene mayor transcendencia la toxicidad crónica. Esta cuestión presenta 2 aspectos: uno, es la ingestión habitual de grandes cantidades de café que puede inducir un cuadro similar con una auténtica adicción y que se denomina cafeinismo. El segundo es la posible intervención del consumo de café en la etiopatogenia de diversas enfermedades (210).

La cafeína induce taquicardia (tras una fase breve e inconstante de bradicardia) y eleva la tensión arterial. Sin embargo, tales efectos son transitorios y rápidamente aparece tolerancia. Hay estudios que han detectado una relación entre el consumo de café y el riesgo de infarto de miocardio. Los mecanismos de acción propuestos para explicar los efectos de la cafeína sobre el corazón son varios. La cafeína aumenta las concentraciones citosólicas del calcio al bloquear la captación del calcio por el retículo sarcoplásmico. También inhibe la fosfodiesterasa que resultaría en un efecto simpaticomimético sobre el tejido de conducción. Y, la cafeína antagoniza los receptores de adenosina, que pueden participar en la regulación cardiovascular (211).

. Los datos del Precursors Study (212), estudio prospectivo de seguimiento a largo plazo de los cambios en el consumo de café y en el tabaco en estudiantes de medicina. Compararon los riesgos potenciales de enfermedad coronaria asociados con el consumo de café en la juventud, durante un periodo de 25 años y con la cantidad de café consumido durante los años previos a la manifestación de un primer evento coronario.

El análisis multivariante halló que los grandes bebedores de café (5 ó más tazas/día) tenían casi tres veces más probabilidad de padecer enfermedad coronaria que los no bebedores. Tras el ajuste de variables como edad, número de cigarrillos/día y colesterol sérico, el riesgo relativo disminuyó al 1.77 para los grandes bebedores. Los resultados confirman una asociación independiente, fuerte, positiva y dosis-respuesta entre el riesgo de enfermedad coronaria clínicamente evidente y el consumo de café en este grupo de hombres, predominantemente no fumadores. La asociación observada fué más fuerte cuando el tiempo entre la ingesta de café reportada y el evento coronario fué más corto.

Las relaciones entre el consumo de café y la mortalidad a los 19 años de seguimiento, por todas las causas se valoraron en 1.910 varones blancos de 40-65 años de edad involucrados en el Chicago Western Electric Company Study (213). Las tasas de mortalidad ajustadas para la edad, colesterol total, TAD y tabaquismo se compararon entre aquéllos que consumían 0-1, 2-3, 4-5 y más de 6 tazas/día. La mortalidad por todas las causas fué mayor en los grupos con los consumos más bajos y los de consumos más altos. El aumento de mortalidad en el grupo de más de 6 tazas/día fué debido a enfermedad coronaria, mientras que en el consumo más bajo fué debido a causas no-coronarias.

El riesgo relativo ajustado de muerte por enfermedad coronaria para aquéllos que tomaban más de 6 tazas/día comparados con aquéellos que bebían menos fué de 1.71. Este riesgo aumentado estaba presente tanto en fumadores como en no fumadores. El nivel de colesterol en suero no difería significativamente entre las

distintas categorías de ingesta de café.

Un estudio caso-control (214) comparó 1.873 hombres con el primer infarto de miocardio no fatal con 1.161 controles admitidos en un centro hospitalario por patologías no relacionadas con el café, todos ellos menores de 55 años. Se estimó el riesgo relativo en 1.4 para 1-2 tazas/día, 1.6 para 3-4 tazas/día, 1.8 para 5-9 tazas/día y 2.9 para más de 10 tazas/día. Esta asociación persistía tras el ajuste de los otros factores de riesgo.

Otro estudio caso-control (215) conducido en el Norte de Italia sobre 262 mujeres con IAM y 519 controles admitidos en un hospital por trastornos agudos no digestivos encontró una asociación positiva entre el consumo de café a razón de 4 ó más tazas/día y el riesgo de IAM. En el análisis multivariante, persistió un riesgo de 1.7 para las mujeres que consumían más de 4 tazas/día.

Dada esta asociación entre consumo de café e infarto de miocardio, hay estudios que se han dirigido a establecer la existencia de un nexo entre el café y alguno de los factores endógenos de riesgo para la aterosclerosis.

2.h.1. Café-lípidos.

El North Karelia Project (216), estudio transversal sobre hombres y mujeres de 24 a 64 años, halló que en el grupo de edad de 25 a 44 años, el nivel de colesterol total aumentaba linealmente con el aumento en el consumo de café en ambos sexos, pero en los de 45 a 64 años, el nivel máximo de colesterol se encontró entre aquéllos que consumían de 4 a 6 tazas/día. En el análisis de covarianza, tras controlar la edad, IMC, ingesta de grasa, azúcar, alcohol, tabaco, actividad física y tiempo libre, el nivel medio de colesterol fué menor en aquéellos que no bebían café. Los niveles séricos de HDL no variaban significativamente con el consumo de café. Estos resultados sugieren una asociación

positiva, aunque según los autores, el impacto del café sobre el colesterol parece ser mínima.

En el Hypertension Detection and Follow-up Program (217), sobre un grupo de 9.043 hipertensos de 30-69 años al inicio del estudio, encontraron una relación significativa entre el nivel de colesterol en suero y el consumo de café. No se observó una relación significativa entre el nivel de colesterol sérico y el consumo de té, cola ó café descafeinado ó la ingesta total de cafeína en la dieta.

Esta relación persistió aún después del ajuste de otras FR de confusión (edad, raza, sexo, TAD, tabaco, IMC, actividad física, stress y nivel de educaación). El análisis de regresión múltiple muestra un aumento en el colesterol de aproximadamente 0.5 mg/dl por cada taza de café consumido tras el ajuste de esas otras variables.

El San Antonio Heart Study (218) también encontró que los niveles de colesterol total y LDL se correlacionaban positivamente con el consumo de café, pero los autores sugieren que la cafeína no es el principal determinante de esta relación, ya que ni el té ni la cola se asociaron con cambios en las concentraciones de lípidos ó lipoproteínas, por lo que llegan a sospechar que la relación entre el consumo de café y el colesterol puede ser debido a los efectos confusores de otras variables dietéticas.

El Honolulu Heart Program (219) recogió los datos sobre consumo de café y otras variables dietéticas por una encuesta de recuerdo de 24 horas sobre una cohorte de 5.858 hombres japoneses y fueron relacionados con el colesterol total en el primer examen y 6 años más tarde.

El análisis de los datos, incluso en un análisis de regresión múltiple que permitió el ajuste de las variables de confusión,

muestra una relación significativa y positiva entre el consumo de café y el colesterol en los 2 exámenes. No se halló relación significativa entre el té ó la cola y el colesterol.

El Tromso Heart Study (181) también halló una asociación positiva entre el café y el colesterol, que era independiente de los otros factores de riesgo, por lo que ajuste de éstos no redujo la magnitud de la asociación.

En el Cardiovascular Disease Risk factor Study en Oppland (sur de Noruega) (220) que examinó las relaciones entre el café y los hábitos dietéticos y entre café, hábitos dietéticos y colesterol en suero en 11.912 varones y 12.328 mujeres de 35-49 años confirmó una relación positiva entre el colesterol sérico y el consumo de café. En ambos sexos, el patrón dietético de las personas con un alto consumo de café difería del de las personas con consumo bajo: los grandes bebedores consumían más pan, patatas y mantequilla ó margarina y los hombres presentaban además un consumo más alto de huevos y leche entera. Estos resultados sugieren un consumo más alto de grasa y una relación menor PS/S entre los grandes bebedores de café. Aún así, sólo el 20% de la variación en el consumo de café puede ser explicado por las variables dietéticas y de estilo de vida, por lo que se sugiere que no se puede justificar el uso de la ingesta de café como un indicador de una dieta aterogénica y un estilo de vida insano.

Una revisión de Thelle et al (221) de 22 estudios internacionales sobre asociación entre el consumo de café y los niveles de colesterol, halló que de los 15 artículos que recogían una asociación positiva significativa, el colesterol total aumentaba de 3% a 14.8% con el aumento en el consumo de café, por lo que la fuerza de la asociación difiere considerablemente entre los estudios. La opinión del autor es que hay una relación directa entre el consumo de café y el colesterol total y que las inconsistencias entre los diversos estudios apuntan hacia la influencia de factores de confusión y modificadores que incluyen

la dieta y los métodos de preparación del café.

El incremento medio en el colesterol total entre los grandes bebedores y los de bajo consumo fué del 5% para ambos sexos, lo que implica un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria de aproximadamente un 10%.

En cuanto a la forma de preparación del café, un ensayo (222) en 107 jóvenes normocolesterolémicos que bebieron de 4 a 6 tazas de café hervido, filtrado ó ninguno durante 12 semanas encontró que el consumo de café hervido en comparación con el filtrado ó no consumir café, provoca un incremento significativo en el nivel sérico de colesterol total. Los niveles de HDL no se vieron alterados en ninguno de los grupos, pero las LDL aumentaron, aunque de forma no significativa, entre los que lo tomaban hervido, de forma paralela al aumento del colesterol total. Especulan que el distinto efecto según la forma de preparación se deba a la cantidad de sustancias activas extraídas durante la preparación.

Por otra parte, un ensayo (223) doble ciego aleatorio en el que se consumían 5-6 tazas/día de café filtrado, seguido de otras 6 semanas de café descafeinado en no fumadores mostró que no había diferencia entre los efectos sobre el colesterol total, HDL y TG provocados por las 2 formas de café, por lo que también sugieren que no es la cafeína la responsable del aumento del colesterol en los estudios que han mostrado tal asociación.

3. INTERACCION DE LOS FACTORES DE RIESGO.

Los estudios epidemiológicos enfatizan la "independencia" de los principales factores de riesgo como agentes causales. No hay duda de que la hipercolesterolemia, el tabaco y la hipertensión contribuyen de forma independiente a aumentar el riesgo de enfermedad coronaria. De todas formas, esto no significa que no actúen en concierto unos con otros para aumentar el riesgo. Por ejemplo, la hipertensión puede acelerar la aterosclerosis al promover el paso de LDL dentro de la pared arterial; así, si la hipertensión aparece concomitantemente con niveles elevados de LDL, ambos factores pueden actuar sinérgicamente para promover la aterosclerosis. A su vez, el tabaco puede causar daño endotelial, permitiendo la entrada de LDL en las regiones subintimales; por lo tanto, también ambos factores pueden actuar sinérgicamente. Así, los factores de riesgo no son verdaderamente independientes, y sería mejor considerarlos como interdependientes.

La relación sumatoria entre los distintos factores de riesgo se hizo patente en el estudio de Framingham (81), donde el riesgo de CP en cualquier nivel de colesterol se aumentaba si se añadían otros factores de riesgo.

También es importante recordar que la existencia de varias anormalidades ligeras pueden combinarse para producir un daño igual a un factor de riesgo principal. Tal combinación es frecuente en las personas obesas; de hecho, la coexistencia de anormalidades marginales en los obesos puede contribuir a establecer la obesidad como un factor de riesgo "independiente".

En el estudio de Leningrado (224) sobre varones de más de 40 años, se calculó que en el grupo con ninguno de los factores de riesgo, la incidencia de CI era de $6.0 \pm 0.2/1000$ hombres/año. En el grupo con 1 FR, la incidencia era de 15.2 ± 5.9 para la dislipoproteinemia y 16.9 ± 1.8 para el tabaco. En presencia de 2

FR, la incidencia fué de 18.9 ± 3.9 (tabaco + dislipoproteinemia), 24.9 ± 8.5 (HTA + dislipoproteinemia) y 27.0 ± 3.5 (tabaco + HTA). La existencia de los 3 FR simultáneamente, elevaba la incidencia de CI a 41.2 ± 7.3 .

Los datos del Australian Trial of treatment of mild hypertension y el MRFIT (225) tambien confirman que es necesario una reducción de la TA y del nivel de colesterol de forma conjunta para conseguir una reducción sustancial de la mortalidad, por lo que siempre hay que considerar el perfil de riesgo cv total.

En el estudio MRFIT, el 2.2% de los hombres escrutados reunían los siguientes criterios: colesterol ≤ 181 mg/dl, TAS < 120 mm Hg, TAD < 76 mm Hg, no fumador y sin historia ,personal de diabetes. Para este grupo, la tasa de mortalidad ajustada por edad fué de sólo 0.8/1000. Si estos datos se trasladan a toda la cohorte, habrían habido 205 muertes cardiacas, en vez de las 2258 observadas. Basándose en esta estimación, el 87% de las muertes fueron atribuibles a los niveles de los 5 factores de riesgo establecidos como principales.

En EEUU (226), se ha calculado que el 40% de las personas que tienen cifras de presión sanguínea de 140/90 ó más tienen niveles de colesterol sanguíneo de 240 mg/dl ó más y que el 46% de los sujetos con niveles de colesterol de 240 mg/dl ó más, tienen presiones sanguíneas de 140/90 ó más.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS.

Conocer la prevalencia y distribución, en la población adulta mayor de 20 años de la isla de Gran Canaria, de los principales factores de riesgo implicados en la aparición de enfermedades cardiovasculares:

- La hipertensión arterial, así como el nivel de conocimiento, tratamiento y control de esta patología por parte de los hipertensos.

- Las dislipemias y, en concreto, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia.

- el consumo de tabaco, porcentaje y distribución de fumadores.

- El consumo de alcohol y café por parte de la población.

Asimismo se valorarán las interrelaciones de los distintos factores de riesgo.

III. MATERIAL Y METODOS

III. MATERIAL Y METODOS

1. Muestra de la población. El área de estudio ha sido la isla de Gran Canaria (Islas Canarias), exceptuando la capital de Las Palmas de Gran Canaria. El trabajo se diseñó como un estudio transversal.

Para el muestreo se utilizaron los datos del censo nacional electoral de 1985 (INE). Se determinó una muestra representativa de la población adulta de Gran Canaria, realizándose un muestreo aleatorio estratificado por sexos, edad y comarcas (Guía-Gáldar-Agaete-San Nicolás de Tolentino, Arucas-Firgas-Moya-Terror, Santa Lucía-San Bartolomé de Tirajana-Mogán, Artenara-Tejeda-San Mateo-Valleseco y Valsequillo-Telde-Ingenio-Agüimes).

El tamaño total de la muestra fué de 679 individuos para una población total de 259.500 habitantes de edad igual ó superior a 20 años, con un error alfa del 0.05, para un nivel de confianza del 95%, siendo la proporción estimada para la HTA en la población del 25%. Bajo estas condiciones, se ha estimado un análisis del error en la estimación poblacional de $\pm 2.19\%$.

Los individuos elegidos fueron citados por vía postal en los consultorios ó centros de salud de la Seguridad Social de los distintos municipios de cada comarca a una reunión informativa en las que se les explicaban los objetivos de este proyecto con el fin de potenciar y estimular su participación, así como recoger su consentimiento voluntario. En los días siguientes recibían la convocatoria para acudir a los mismos lugares para la realización del estudio en sí. En todos los casos de no comparecencia, se volvió a convocar hasta cinco veces en los diversos municipios. La definición de las ausencias se pudo conocer gracias a la colaboración de los ayuntamientos que

dispusieron de un policía municipal, que conociendo los domicilios de los seleccionados, acompañó a la entrega de la última citación y se recogía el motivo de la no participación, para evitar que las ausencias pudieran deberse a causas que invalidaran la representatividad, y por tanto, la validez de los resultados.

El tamaño muestral definitivo fué de 531 personas (256 varones (48.21%) y 275 mujeres (51.78%), estratificadas por edad y sexo de la forma que presenta la tabla 1.

2. Encuesta. A todos los individuos participantes se les realizó una encuesta que incluía datos acerca de filiación, edad, sexo, estado civil, nivel de educación, actividad física desarrollada tanto profesional (sedentaria, ligera, moderada y dura) como en el tiempo de ocio (ninguna, ligera, moderada y dura), antecedentes familiares de HTA, accidentes cardiovasculares y cerebrales, hábito tabáquico (no fumador, fumador de <10 cigarrillos/día, 11-20 cigarrillos/día, 21-40 cigarrillos/día y >40 cigarrillos/día), consumo de café (ninguno, 1-3 tazas/día, 3-7 tazas/día y >7 tazas/día) y hábito alcohólico, presencia de HTA y en caso afirmativo, nivel de conocimiento, tratamiento (ninguno, regular y esporádico), si se había producido abandono del tratamiento, control de la HTA, así como tipo de antihipertensivos usados y mantenimiento de dieta hiposalina, presencia de hiperlipemia y en caso positivo, grado de conocimiento y tratamiento, así como si se observaba una dieta hipolipemiante. A las mujeres se les encuestó sobre uso de anticonceptivos y estado menopaúsico.

3. Medición de variables. El peso y la talla fué medido en ropa ligera y sin zapatos usando una balanza de escala con tallímetro incorporado. Posteriormente se calculó el Índice de Quetelet ó Índice de Masa Corporal (IMC) como peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados y que fué utilizado para valorar los pesos relativos de los participantes. La **obesidad** fué definida como un IMC mayor ó igual a 30.

La **tensión arterial** se midió siguiendo las recomendaciones de la OMS (4) que ha especificado las condiciones en que se debe realizar esta medición:

- El paciente estaba sentado durante varios minutos antes de la medición, con el brazo a la altura del corazón, sin fumar ni haber ingerido cafeína ó realizado ejercicio violento en los 30 minutos previos a la medición.

- Se usó un manguito de tamaño apropiado según el calibre del brazo, debiendo cubrir 2/3 de la longitud del brazo, inflando rápidamente hasta una presión superior a la sistólica y lentamente disminuyendo la presión a una velocidad de 2 mm Hg/seg.

- El instrumento empleado fué el esfigmomanómetro de Hg. Las presiones tomadas con manguito tienden a sobreestimar la "verdadera" presión arterial obtenida por canulación arterial, especialmente en ancianos y personas obesas, pero este método invasivo es caro, doloroso, peligroso, lento y no disponible excepto en lugares especiales. Además, dado que lo que hasta hoy se conoce sobre la historia natural de la HTA está basado en presiones tomadas con manguito, se acepta la esfigmomanometría indirecta como un método apropiado (228).

- Se utilizó la desaparición del sonido, fase V de los sonidos de Korotkoff, como indicador de la presión diastólica.

Se utilizó una sólo toma casual de TA, que se ha considerado de validez para obtener información epidemiológica que es el objetivo de este estudio.

Para la definición de hipertensión, se siguió la propuesta de un comité de expertos norteamericanos, el Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC III) que en 1984 propuso (229):

<u>Diastólica</u>	<u>Categoría</u>
<85	TA normal
85-89	TA normal alta
90-104	Hipertensión ligera
105-114	Hipertensión moderada
>=115	Hipertensión severa
<u>Sistólica (cuando TAD<90mm Hg)</u>	
<140	TA normal
140-159	Hipertensión sistólica aislada límite
>=160	Hipertensión sistólica aislada

A efectos de comparabilidad con otros estudios, también se tuvo en cuenta la definición de hipertensión que en 1978 ofreció la OMS (230):

<u>TAS/TAD (mm Hg)</u>	<u>Clasificación</u>
<140/90	Normal
>=140/90 y <160/95	HTA límite
>=160 TAS y/ó >=95 TAD	Hipertensión

Se obtuvieron muestras sanguíneas de los participantes en el estudio entre las 8 y 11 AM tras una noche de ayuno, que fueron centrifugadas dentro de las 6 horas de la extracción. Los sueros se congelaron a -20°C hasta que fueron analizados. Los análisis se realizaron en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Insular de Gran Canaria.

El colesterol total se midió por método enzimático, basado en la hidrólisis de los ésteres de colesterol presentes en la muestra por la enzima colesterol esterasa a colesterol libre. En presencia de una colesterol oxidasa y oxígeno, el colesterol libre produce peróxido de hidrógeno que, a su vez, con la aminoantipirina produce un compuesto coloreado. La concentración de este compuesto coloreado medido a 500 nm es directamente proporcional a la concentración de colesterol en la muestra.

El HDL-colesterol se cuantificó en el sobrenadante obtenido por precipitación selectiva de las lipoproteínas no-HDL (quilomicrones, VLDL y LDL) con el reactivo fosfotúngstico y $MgCl_2$, con el que forman complejos insolubles, dejando sólo las HDL en solución.

Los triglicéridos se midieron por el método basado en la determinación enzimática de glicerol con la glicerol fosfato oxidasa (GPD), previa hidrólisis de los triglicéridos con la lipoprotein lipasa. Por la acción de la LPL, los triglicéridos son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol, por la acción de la glicerol kinasa y en presencia de ATP se convierte en glicerol-3-fosfato. En presencia de la glicerol-3-fosfato oxidasa y oxígeno se forma peróxido de hidrógeno, que forma un compuesto coloreado con la aminoantipirina y una peroxidasa. La intensidad de color del compuesto formado, medida a 500 nm, es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos.

Las LDL-colesterol se cuantificaron por la fórmula de Friedewald, aplicable siempre que los triglicéridos sean inferiores a 300 mg:

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDLcolesterol} - \frac{\text{triglicéridos}}{5} \text{ (mg/dl)}.$$

La **hipercolesterolemia** se definió como los valores de colesterol total por encima de 220 mg/dl. También se tuvo en cuenta la propuesta del National Cholesterol Education Program (NCEP) americano (231):

	Colesterol total (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Riesgo relativo
Colesterol deseable	<200	<130	<1.0

Colesterol límite	200-239	130-159	1.0-2.0
Colesterol alto	≥ 240	> 160	
Hipercolesterolemia moderada	240-289	160-209	2.0-4.0
Hipercolesterolemia severa	≥ 290	≥ 210	> 4.0

La **hipertrigliceridemia** se definió como las cifras de triglicéridos que superan los 175 mg/dl.

La **hipoalfalipoproteinemia** se definió como las cifras de HDL-colesterol inferiores a 35 mg/dl, criterio propuesto por el National Cholesterol Education Programm americano.

Por último, los valores de la relación colesterol total a HDL-colesterol entre 5 y 6.5 caracterizaron a los individuos en riesgo intermedio y los valores superiores a 6.5 a los individuos con riesgo elevado de desarrollar enfermedad coronaria.

Para calcular los gramos/día de ingesta de alcohol a partir de la cantidad de bebida que los individuos referían consumir se aplicó la siguiente fórmula (232):

$$\begin{aligned} \text{Densidad de etanol (0.8) x \% bebida/2 x dl alcohol} &= \\ &= \text{gramos de alcohol} \end{aligned}$$

4. Análisis estadístico.

Se ha realizado el estudio estadístico descriptivo univariante de variables cuantitativas y cualitativas. Se estudiaron las asociaciones entre variables cualitativas mediante la tabulación cruzada de las variables y las pruebas de la χ^2 .

Hemos comparado el comportamiento de una característica cuantitativa entre diversos grupos utilizando las técnicas del análisis de la varianza cuando se cumplen las hipótesis de este

modelo. En los casos en los que los datos se apartaban severamente de la normalidad ó no hay homoscedasticidad, hemos hecho las citadas comparaciones utilizando las técnicas no paramétricas tales como el test de Kruskal-Wallis.

En algunos casos hemos estudiado asociaciones múltiples entre variables cualitativas utilizando el modo log lineal y las correspondientes pruebas de asociación tales como el test de la χ^2 de Pearson y el test de razón de verosimilitud de la χ^2 .

Hemos generado clasificaciones de grupos utilizando técnicas de comparaciones múltiples tales como el test de Scheffer.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. VALORES ANTROPOMETRICOS.

Los valores medios globales y la desviación estándar de las variables peso, talla e IMC se presentan en la tabla 2. En las tablas 3 y 4 se presentan por decenios en varones y mujeres, respectivamente. En ambos sexos, el peso tiende a aumentar con la edad hasta la sexta década de la vida en mujeres y séptima en varones, y disminuir posteriormente. En cuanto a la talla, se observa una relación inversa con la edad de manera que, en general, los sujetos más jóvenes tienen mayor estatura en ambos sexos.

El IMC varía en los varones en la misma forma que el peso, aumentando hasta la séptima década de la vida y disminuyendo posteriormente. En las mujeres aparece un gran incremento entre los tres primeros grupos de edad para posteriormente mantenerse sin grandes variaciones y, excepto en el grupo de edad más joven, las mujeres presentan un IMC mayor que los varones, con una media de aproximadamente 30 kg/m², que es la cifra utilizada como límite para empezar a definir sobrepeso, lo que indica la gran prevalencia de obesidad que encontraremos en la población y, especialmente, en las mujeres.

Los valores medios de TAS y TAD y la desviación estándar se muestran de forma global y por sexos en la tabla 5 y atendiendo a los diferentes grupos de edad en ambos sexos, en la tabla 6. En varones, se observa una relación directa de la TAS con la edad hasta la octava década de la vida, a partir de la cual comienza a disminuir. El descenso en las mujeres no se observa hasta la novena década. La TAD sigue la misma tendencia, aunque en las mujeres la disminución aparece desde la octava década.

Los valores medios de TAS y TAD son inferiores en las mujeres hasta el grupo de edad de 30-39 años y a partir de aquí son superiores a las cifras que presentan los varones en el resto de

los grupos de edad.

2. VALORES BIOQUIMICOS.

La tabla 7 presenta los valores medios y desviación estándar de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos y de la fracción colesterol total/HDL en la población global y por sexos.

En la tabla 8 se presentan los valores medios y desviación estándar de colesterol total según los grupos de edad y sexo. Aparece un incremento en las cifras medias de colesterol total con la edad hasta llegar a la sexta década en los varones y octava década en las mujeres en que ocurre una disminución. Las cifras medias de colesterol total son inferiores en las mujeres hasta los 40-49 años en que superan a las de los varones y de forma global, el nivel medio de CT es superior en las mujeres que en los varones (203±6 mg/dl vs 210±12 mg/dl).

La cifra media de HDL-c fué sólo ligeramente superior en mujeres que en varones (41.31±14.5 vs 42.07±13.1). En la tabla 9 se presentan los valores medios y desviación estándar de HDL-c por decenios en ambos sexos. No se observa una relación entre los niveles de HDL-c y la edad en ninguno de los dos sexos, aún cuando las cifras medias presentan, en ambos sexos, una brusca disminución en los mayores de 80 años.

La cifra global media de LDL-c fué superior en las mujeres que en los varones (144.44±45.99 vs 139.75±44.28) de la misma forma que lo hacía la cifra de CT. En la tabla 10 se presentan los valores medios y desviación estándar obtenidos por decenios y sexo. Se observa que la variación de las cifras de LDL-c en relación a la edad es paralela a la del CT, con un incremento desde las edades más jóvenes hasta los 40-49 años en los varones en que son superados por las mujeres, en las que no aparece el inicio del descenso hasta los 70-79 años.

En cuanto a los triglicéridos, se presentan niveles mayores en el varón (132.45 ± 120.9) que en las mujeres (119.05 ± 85.03), pero dado que las variaciones interindividuales son tan amplias según lo indica las grandes variaciones estándar obtenidas, es difícil sacar conclusiones. En la tabla 11 se muestran los valores obtenidos por grupos de edad y sexo.

Por último, en la tabla 12 se muestran los valores medios y desviación estándar de la fracción colesterol total/HDL-c por grupos de edad y sexo. En ambos sexos, excepto en los grupos de edad más jóvenes, las cifras medias de la fracción son superiores a 5 y en los mayores de 80 años, son muy superiores debido a los bajos niveles de HDL-c encontrados en este grupo de edad.

3. PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

3.a. HIPERTENSION ARTERIAL.

Según la definición de hipertensión de la OMS ($TA \geq 160/95$ mm Hg), la prevalencia encontrada en nuestro medio es del **28.1%** para la población adulta de mayores de 20 años. Si adoptamos el criterio de la Joint National Committee on Detection and Evaluation of High Blood Pressure americano ($TA \geq 140/90$ mm Hg), la prevalencia de hipertensión se elevaría a **31.8%**. La frecuencia de hipertensión sistólica aislada límite y de hipertensión sistólica aislada se presentan en la tabla 13.

En las tablas 14 y 15 se muestran las prevalencias de hipertensión por grupos de edad y sexo según ambos criterios, respectivamente. En ambos sexos, la frecuencia de HTA aumenta conforme a la edad, aunque en los varones mayores de 80 años se observa una disminución de la misma. La prevalencia de HTA en las mujeres de nuestro medio se hace similar a la de los varones desde los 30-39 años, superándolos en el resto de los grupos de

edad, con el gradiente más profundo encontrado en el grupo de edad de los 50-59 años. En general, la prevalencia es superior en las mujeres (36.0%) que en los varones (27.7%).

En la tabla 16 se muestra la prevalencia de HTA según gravedad de la misma y se observa que la gran mayoría (70.4%) padece de HTA leve, el 15.4% de HTA moderada y sólo el 4.7% de HTA grave, no variando sustancialmente estas cifras según el sexo. La tabla 17 muestra cómo la gravedad de la HTA aumenta conforme a la edad, encontrándose la HTA moderada con mayor frecuencia en los mayores de 45 años que en los menores de 45 años (18.8% vs 4.5% en varones y 17.9% vs 6.7% en mujeres).

La tabla 18 presenta la frecuencia de HTA según el nivel de educación, que es un criterio generalmente aceptado como indicador del nivel socioeconómico. Se observa que en la muestra de población de la categoría "sin estudios", la prevalencia de HTA dobla la de la población que ya tiene estudios primarios y es radicalmente distinta de los que poseen estudios secundarios y superiores.

En cuanto a la situación de los hipertensos en cuanto al conocimiento de su patología, los resultados se presentan en la tabla 19. En nuestro medio, el 68% de todos los hipertensos habían sido diagnosticados, con una frecuencia superior en las mujeres (74.4%) que en los varones (58.6%). Un 20.88% de los varones y 15.15% de las mujeres conocían su patología, pero se encontraban sin tratamiento, aunque el porcentaje más alto de los que seguían tratamiento, lo hacía de forma esporádica.

De todos los hipertensos conocidos y tratados sólo el 4.35% presentaba unas cifras de TA<140/90 mm Hg.

El abandono del tratamiento se produjo en el 7.69% de los varones y el 12.3% de las mujeres.

En la tabla 20 se muestra el porcentaje de hipertensos

conocedores de su patología, según el sexo en los menores y mayores de 45 años. En los varones no se observan diferencias en relación al grupo de edad, pero sí en las mujeres. En éstas, se duplica el porcentaje de conocedoras en el grupo de mayor edad.

La tabla 21 muestra los valores medios antropométricos y bioquímicos en población normotensa e hipertensa, de forma global y por sexos. Se observan diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0.001$) en las cifras de peso e IMC entre ambas poblaciones, siendo en ambos casos superiores en los hipertensos. Las cifras medias de colesterol total también fueron superiores en los hipertensos, aunque con diferente significación según sexos. En las mujeres, aunque no en varones, también se observan cifras inferiores, estadísticamente significativas, de LDL-c, Tg y fracción colesterol/HDL en las mujeres normotensas. Los valores de HDL no fueron diferentes entre las dos poblaciones.

En la tabla 22 se presenta la frecuencia del consumo de los distintos antihipertensivos en esta población. El mayor uso se hace de las tiazidas (26.69%), seguida de los beta-bloqueantes y antagonistas del calcio (18.1%) y de los inhibidores de la ECA (14.8%).

El estudio comparativo entre los valores medios de TAS y TAD presentados por los individuos con y sin antecedentes familiares de hipertensión, de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares se muestra en la tabla 23. Se observa que las diferencias en los valores medios de TA entre los dos grupos son altamente significativas ($p < 0.001$) en todos los casos. De igual forma, es estadísticamente muy significativa la diferencia en la frecuencia de antecedentes familiares de HTA en hipertensos y normotensos.

En la tabla 24 figura la patología asociada a los hipertensos en comparación con los normotensos, observándose cómo la hipercolesterolemia, diabetes y obesidad es más frecuente en los individuos hipertensos con una alta significación ($p < 0.001$). Por

el contrario, la prevalencia de fumadores es mayor en los normotensos ($p < 0.001$).

3.b. HIPERLIPEMIAS HIPERCOLESTEROLEMIA.

En la tabla 25 se presenta la prevalencia de hipercolesterolemia global y por sexos de acuerdo a los criterios de la Conferencia Americana de Consenso sobre Lípidos. La prevalencia global de hipercolesterolemia es en nuestra población para los mayores de 20 años del 37.8%, 33.3% en varones y superior en las mujeres (42.0%). Si consideráramos sólo a aquéllas personas con cifras de colesterol total superiores a 250 mg/dl como hipercolesterolémicos, la prevalencia global se quedaría en el 20.0% (18.1% en varones y 21.8% en mujeres).

En la tabla 26, se recogen las frecuencias de hipercolesterolemia según la edad, elemento corrector que hay que considerar y se observa que en los varones, la diferencia entre los mayores y menores de 45 años (30.0% vs 66.6%), aunque alta, es menor que en las mujeres (20.0% vs 66.4%).

En la tabla 27 se expresan los valores medios de las medidas antropométricas y determinaciones bioquímicas de la población normocolesterolémica e hipercolesterolémica, global y por sexos. A nivel global, se aprecian diferencias estadísticamente significativas para el peso, talla, IMC, TAS, TAD, LDL-c, triglicéridos y la fracción colesterol total/HDL. En los varones, las diferencias estadísticamente significativas se mantienen sólo para el peso, IMC, pulso, LDL-c, TG y col/HDL, mientras que en las mujeres, las diferencias estadísticamente significativas permanecen para todas las variables, excepto para el pulso y HDL-c.

La patología asociada al status de normocolesterolemia e hipercolesterolemia se presenta en la tabla 28. Se observa cómo

la obesidad, la hipertensión y la hipertrigliceridemia son mucho más frecuentes entre los hipercolesterolémicos con una alta significación ($p < 0.001$). En el caso del tabaco, ocurre a la inversa, con mayor presencia de fumadores entre los normocolesterolémicos. La diabetes no se asociaba de modo significativo con la hipercolesterolemia.

Al considerar la frecuencia de hipercolesterolemia en los hipertensos, se observa en la tabla 29 una diferencia muy significativa entre los hipertensos que se encontraban bajo tratamiento hipotensor y los que no seguían tratamiento.

En cuanto a la situación de los hipercolesterolémicos en relación al conocimiento de su patología, el 80.42% no se conocía como tal. De los que habían sido diagnosticados, el 83.78% seguía tratamiento, de los que 80.64% eran mujeres y 19.35% varones. La dieta hipocolesterolémica sólo afirmaba ser observada por el 67.56% de todos los hipercolesterolémicos conocidos, manteniéndose la gran diferencia entre los varones, que la seguían en el 10.81% y las mujeres que lo hacían en el 56.76% de los casos.

HIPERTRIGLICERIDEMIA.

La prevalencia global de hipertrigliceridemia recogida en nuestro medio es del 17.8% siendo mayor en los varones (21.8%) que en las mujeres (14.0%).

En la tabla 30 se recogen los valores medios antropométricos y bioquímicos de la población normotrigliceridémica e hipertrigliceridémica. Se observan diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0.001$) para el peso, IMC, TAS, TAD, colesterol total, LDL-c y fracción colesterol total/HDL. En los varones, las diferencias significativas desaparecen para los valores medios de TAS entre los dos grupos.

La tabla 31 presenta la patología asociada a los normo e hipertriglicéridémicos. Se observan frecuencias superiores de hipercolesterolémicos ($p < 0.001$), de hipertensos ($p < 0.01$) y de diabéticos ($p < 0.05$) entre la población hipertriglicéridémica. No se observan diferencias en la proporción de fumadores.

HIPOALFALIPOPROTEINEMIA.

Las prevalencias de hipo-HDLcolesterolemia por grupos de edad y sexo se presentan en la tabla 32. La prevalencia global para la población mayor de 20 años en nuestro medio es de **29.7%** (32.6% en varones y algo inferior, 26.8% en mujeres). No se observa una variación consistente con la edad, excepto el gran salto que se produce en los mayores de 80 años en ambos sexos (80% en varones y 66.7% en mujeres), que se corresponde con la profunda caída que experimentan las cifras medias de HDL en este grupo de edad.

La tabla 33 presenta la patología asociada al estado de hipoalfalipoproteínemia, que fué sólo significativa ($p < 0.05$) para la hipertriglicéridemia.

RIESGO ATEROGENICO

En la tabla 34 se valora el riesgo aterogénico tanto global como por sexos en razón a la cifra de la relación colesterol total/HDL. Más de la mitad de la población mayor de 20 años se encuentra en riesgo, siendo superior la cantidad de varones que se sitúan en riesgo aterogénico intermedio (30.3%), y elevado (26.1%) que la de mujeres (26.9% y 23.3%, respectivamente).

3.c.TABAQUISMO.

El 31.1% de la población mayor de 20 años se manifestó como fumadora, refiriendo un 10% fumar menos de 10 cigarrillos/día y el 21.2% restante más de 10 cigarrillos/día (los datos aparecen en la tabla 35). Hay una gran diferencia en el hábito de fumar entre los dos sexos. De las mujeres sólo reconocían fumar el 14.2%, mientras que son fumadores la mitad de los varones.

En la tabla 36 se muestra la prevalencia de fumadores según grupos de edad global y por sexos. La mayor frecuencia se encuentra en los grupos de edades más jóvenes (hasta los 39 años). Entre las mujeres, la diferencia por grupos de edad es muy acentuada, con porcentajes de fumadoras mínimos por encima de esa edad, y sin encontrar ninguna fumadora en las mayores de 60 años. Los varones, en cambio, mantienen frecuencias altas hasta edades tardías (hasta los 60-69 años fuman el 20% y a partir de aquí solo son fumadores el 7.7% y 9.1%, entre los 70-79 años y mayores de 80 años, respectivamente).

Las tablas 37 y 38 muestran la frecuencia de fumadores atendiendo al nivel de educación y a la actividad profesional, respectivamente, ambos indicadores del nivel socioeconómico. De ambas tablas, se desprende que los porcentajes más altos de fumadores se sitúan en los niveles socioeconómicos más altos.

Los valores medios antropométricos y bioquímicos de la población fumadora y no fumadora se muestran en la tabla 39. De forma global, se observan diferencias muy significativas ($p < 0.001$) para el IMC, TAS, TAD, frecuencia cardiaca y niveles de colesterol total y LDL-c. La talla también presenta esta gran diferencia entre fumadores y no fumadores a nivel global, que desaparece cuando se hace el análisis por sexos, por lo que puede ser debido al distinto consumo de tabaco entre las mujeres (de talla más baja) y varones (más altos). En el grupo de los varones no se observan diferencias significativas entre fumadores y no

fumadores en los niveles de colesterol y LDL, que se mantienen en las mujeres aunque con un nivel de significación menor, presentando las fumadoras niveles inferiores de ambos. En el análisis por sexos, aparece significativa la diferencia en el peso medio entre uno y otro grupo, con cifras menores para los fumadores.

Estos resultados hay que verlos con precaución dadas las diferencias en el hábito de fumar que ocurren en los distintos grupos de edad, de tal forma que en las edades más jóvenes concurren los individuos más fumadores, pero también los más delgados y los que presentan cifras de TA y lípidos inferiores.

La patología asociada al ser ó no fumador se presenta en la tabla 40. La frecuencia de hipertensión ($p < 0.001$), obesidad ($p < 0.001$) e hipercolesterolemia es más alta en el grupo de no fumadores. La diabetes y la hipertrigliceridemia no se ve afectada por este hábito.

3.d. OBESIDAD.

La prevalencia de obesidad en toda la población estudiada es del 31.3%, casi doblando la de las mujeres (38.5%) la de los varones (23.5%). En la tabla 41 se presentan las distintas frecuencias por grupos de edad y sexo. En los varones más jóvenes es rara la presentación de obesidad (3.3% en el grupo de 20-29 años), con un incremento importante a partir de los 30-39 años (23.9%), llegando a su máximo a los 60-69 años (42.9%), observándose un descenso en las edades más tardías.

En las mujeres se observan incrementos importantes con el aumento de la edad entre los tres primeros grupos, no observándose un descenso hasta las mayores de 80 años. En todos los grupos de edad, la prevalencia de obesidad es más alta en las

mujeres.

Los valores medios antropométricos y bioquímicos en la población obesa y no obesa se muestran en la tabla 42, presentando cifras inferiores y con una alta significación ($p < 0.001$) en el peso, talla, TAS, TAD, colesterol total y LDL-c y también, aunque con menor significación en las cifras de TG ($p < 0.01$) y fracción colesterol total/HDL ($p < 0.05$) los no obesos. En los varones, sólo se mantienen diferencias significativas en las variables de peso, TAS y TAD ($p < 0.001$) y colesterol ($p < 0.05$).

La patología asociada al estado de obesidad o no obesidad se presenta en la tabla 43. La proporción de diabéticos, hipertensos, e hipertriglicéridémicos es superior ($p < 0.001$) entre la población obesa. Por el contrario, en la población obesa es mucho menos frecuente encontrar fumadores ($p < 0.001$).

La tabla 44 muestra la proporción de obesos y no obesos según la actividad física desarrollada en el ejercicio profesional, resultando que en aquellas actividades que requieren mayor actividad física, disminuye la proporción de obesidad.

3.e. ALCOHOL. El consumo medio de alcohol de la población estudiada se presenta en la tabla 45 y se ha calculado una cifra media de 13.48 ± 34.91 gr/día para la población global, siendo muy diferente este hábito para los 2 sexos, con cifras medias de consumo de 24.79 ± 47.13 gr/día entre los varones y de 3.07 ± 8.61 gr/día entre las mujeres.

En los varones, la ingesta media de alcohol es similar en todos los decenios hasta la octava década de la vida en que las cantidades consumidas son mucho menores. Entre las mujeres, no hay diferencias importantes según el grupo de edad, con la excepción del grupo más joven que es el que presenta la ingesta

más alta, aunque sin llegar a alcanzar los valores hallados en varones.

En la tabla 46 se clasifican los individuos por categorías de bebedor (ninguna, moderado y gran bebedor) y se ratifican las diferencias halladas en el consumo por sexos, con una gran significación estadística ($p < 0.001$). Así, las mujeres no bebedoras (70.07%) casi doblan el porcentaje de hombres no bebedores (38.09%).

La tabla 47 muestra los valores medios de TAS para cada categoría de bebedor, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre el grupo de no bebedores y el de bebedores moderados, presentando este grupo las menores cifras medias de TAS. El grupo de grandes bebedores presenta cifras superiores de TAS, aunque sin alcanzar significación estadística. Este hecho no se produce en las mujeres, aunque no es valorable dado que sólo hay un caso integrado en ese grupo.

En la tabla 48 se presentan los valores medios de TAD por categorías de bebedor, observándose relaciones paralelas con las cifras de TAS aunque sin alcanzar las diferencias entre los grupos significación estadística.

Los valores medios de colesterol total por categorías de bebedor se presentan en la tabla 49. Aunque las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, se observa, en los varones, cifras superiores en los bebedores y, al contrario en las mujeres, con los niveles inferiores encontrados entre las bebedoras moderadas.

Los valores medios de HDL-c (tabla 50) son superiores en los grupos consumidores de alcohol y los de triglicéridos (tabla 51) se muestran inferiores en el grupo de bebedores moderados con respecto al de no bebedores, aunque las cifras más altas se recogieron en el de grandes bebedores.

En la tabla 52 se presentan los porcentajes de hipertensos e hipercolesterolémicos según las categorías de bebedor, así como las de normotensos y normocolesterolémicos, de forma global. La proporción de hipertensos es superior en los grupos no bebedores y grandes bebedores. En el de bebedores moderados, es más alta la frecuencia de normotensos que de hipertensos. En cuanto a la hipercolesterolemia, el porcentaje de hipercolesterolémicos es mayor dentro de los no bebedores e inferior en los de consumo moderado.

La tabla 53 muestra la asociación entre fumador y categorías de bebedor, observándose una relación positiva, de tal modo que los fumadores presentan los porcentajes de bebedores más altos con una alta significación estadística ($p < 0.001$).

3.f. CAFE.

El consumo de café en tazas/día se presenta en la tabla 54. Se observa que es un hábito muy común entre la población de la que el 80% lo consume habitualmente y la mayoría lo hace a razón de 1-3 tazas/día.

La tabla 55 presenta los valores medios de TAS y TAD según el consumo de café. Los resultados muestran que a medida que aumenta el número de tazas de café consumidas al día, disminuyen las cifras de TA, a excepción del grupo de consumo más alto (>7 tazas/día) que presenta los valores más altos de todos los grupos. Las diferencias estadísticamente significativas aparecen entre los grupos que no tomaban café y los que ingerían de 4-7 tazas/día, para las cifras de TA sistólica.

En cuanto a la variación de las cifras medias de colesterol según el consumo de café (tabla 56), se observa que aquéllas disminuyen con el aumento en el número de tazas consumidas al día, aunque las diferencias no llegan a alcanzar significación estadística.

Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en las cifras de HDL-c según el café ingerido (tabla 57), aunque las cifras inferiores se recogen entre los individuos con el consumo más alto.

La tabla 58 refleja las cifras medias de triglicéridos según la ingesta de café, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Como producto de estos resultados se observa en la tabla 59 la relación hipertensos/normotensos atendiendo a la ingesta de café. La frecuencia de hipertensos es más alta entre los que no lo ingieren y dentro de los que lo consumen, aparecen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los que lo toman a razón de 3-7 tazas/día, donde el porcentaje de hipertensos es menor que el de normotensos. La frecuencia de hipercolesterolémicos no varía según este hábito.

Por último, la tabla 60 presenta la frecuencia de fumadores y no fumadores atendiendo al consumo de café. Aparecen diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0.001$) entre los grupos, de tal forma que a medida que aumenta el número de tazas de café ingeridas, aumenta el porcentaje de fumadores y la frecuencia de no fumadores es superior entre los que no ingieren café.

La proporción de personas con ninguno, uno, dos ó tres de los factores de riesgo principales (hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo) presentados simultáneamente se presentan en la tabla 61. Sirve para presentar la prevalencia de las distintas combinaciones de los factores de riesgo en todos aquéllos de los que se dispusieron de datos de esas variables. No se observan diferencias importantes entre ambos sexos, presentando un 48.5% de los varones y un 42.6% de las mujeres 1 factor de riesgo principal, y estando con 3 factores de riesgo simultáneos el 5.4% de los varones y el 0.8% de las mujeres.

V. DISCUSSION

V. DISCUSION

1. Hipertensión arterial.

Los valores medios de TAS y TAD fueron similares en los varones y las mujeres y sufren un incremento continuo con la edad, para iniciar un descenso a partir de los 69 años, aunque en el caso de la TA sistólica en las mujeres no se produce esa disminución hasta las mayores de 80 años.

La prevalencia de HTA ha resultado ser del 31.8% de acuerdo a los criterios más recientes del Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure americano. Esta cifra sitúa la comunidad estudiada en los primeros puestos de prevalencia de HTA entre los estudios epidemiológicos realizados en España.

Esta prevalencia es similar a la recogida en Aragón (233), Murcia (234), Málaga (235) y Cataluña (236) que fueron de 31%, 30.95%, 30.17% y 28.4%, respectivamente utilizando metodología y criterios de definición de hipertensión similares.

Si adoptáramos el criterio propuesto por la OMS de considerar como límites de normotensión las cifras de 160/95, la prevalencia de HTA de nuestro estudio se sitúa en el 28.1%, que es la cifra más alta registrada entre los estudios españoles bajo este criterio y acercándose a ella las poblaciones de Murcia (234), Málaga (235) y zona rural de Cataluña (237), que recogieron frecuencias del 24.05%, 25.2% y 25.11%, respectivamente. Bajo este criterio, las prevalencias más bajas de España se han recogido en Aragón (233), Cataluña (236) y L'Hospitalet de Llobregat (238).

En Navarra (239), el uso de uno u otro criterio cambia

radicalmente la frecuencia de HTA, siendo del 22.8% con el criterio de la OMS, pero llegando al 46.2% con la adopción de las cifras de 140/90 como límites de normotensión.

De particular interés para nosotros es comparar nuestros resultados con los del estudio realizado en la cercana isla de Tenerife (240) entre 1975-77 y que fué el primero de estas características realizado en España. Adoptando el criterio de la OMS, la prevalencia encontrada fué del 19.8%, pero cuando se tienen en cuenta también a los individuos con hipertensión límite (aquéllos con cifras de diastólica entre 90-94 mm Hg), la prevalencia se eleva al 30%, casi coincidente con la obtenida en este estudio, por lo que la situación no ha mejorado con el paso de los años.

En estudios internacionales, las diferencias en las prevalencias encontradas son grandes entre los distintos países estudiados y la comparación de resultados con nuestro estudio es imposible por las diferencias en el muestreo y/o en la metodología utilizada.

En EEUU (24), el NHANES II, estudio conducido durante el periodo 1976 a 1980 sobre una población civil no institucionalizada americana, por el National Center for Health Statistics encontró una proporción, ajustada por edad, de personas de 18 a 74 años de edad con HTA del 22.3% en varones y 19.8% en mujeres, ambos de raza blanca. Para los individuos de raza negra, las proporciones fueron del 26.0% y 30.7%, respectivamente. Este estudio consideró como hipertensión cifras de sistólica ≥ 160 mm Hg y/o diastólica ≥ 95 mm Hg y/o tomando medicación antihipertensiva.

En una población de 119.963 enfermeras americanas de 30 a 55 años estudiadas en el Nurses Health Study (241), sólo el 11% de ellas presentaban cifras elevadas de presión sanguínea, pero hay que tener en cuenta que no es una población natural, sino de mujeres trabajadoras, jóvenes, del medio sanitario con un nivel

de educación alto.

Dentro de los EEUU, un estudio en la ciudad de Laredo (242) sobre americanos de origen mejicano de 35 a 74 años recogió una prevalencia de HTA (definida como TAD \geq 95 mm Hg y/ó con medicación antihipertensiva) en varones del 29.0% entre los 40-49 años, 37.2% entre 50-59 y 38.1% entre 60-69 años. Para las mujeres, las cifras respectivas fueron de 21.1%, 26.2% y 44.3%, cifras claramente superiores a las referidas por los otros estudios americanos para la raza blanca e inferiores a las halladas en la raza negra, lo que sugiere a los autores que el stress psico-social asociado con la pobreza, discriminación y la residencia en áreas con altos índices de criminalidad es, al menos en parte, responsable del exceso de hipertensión encontrado en estos grupos.

En Lelystad (Holanda) (243), un estudio conducido sobre 2889 varones y 3110 mujeres de 20 a 49 años de edad, encontraron una prevalencia de HTA del 22.1% en varones y 10.2% en mujeres, con el criterio del JNC, pero es difícil la comparación de resultados dado el rango de edad de este estudio.

En 2 ciudades de Canadá (23) sobre 6258 adultos de 30 a 69 años, se halló una prevalencia de HTA de 114/1000, definiendo como hipertensión las cifras de TAD \geq 90 mm Hg. En este estudio las lecturas se realizaron en los hogares de los participantes.

En la ciudad húngara de Csongrad (244) sobre una muestra de 13.772 hombres y mujeres mayores de 15 años encontraron que el 21% de la población podía ser etiquetada como hipertensa con respecto a TAS \geq 160 mm Hg y el 16% presentaba cifras de TAD elevadas (\geq 95 mm Hg).

Dentro de los estudios realizados en países en desarrollo, en Sao Paulo (245), Brasil, sobre una población laboral de 5470 individuos hallaron una prevalencia de HTA de 18.1% en varones y 6.5% en mujeres, considerando como límites de normotensión

valores de TAD de 90 mm Hg. En la muestra de este estudio había una preponderancia de sujetos varones (76% de la muestra) y jóvenes (el 86% de los varones y 95.6% de las mujeres eran menores de 45 años).

En Dakar (246), sobre 1315 varones y 554 mujeres de 16 a 64 años de un medio laboral, la prevalencia de hipertensión bajo el criterio de la OMS fué del 7.4% en varones y 10.2% en mujeres. Cuando se incluían los casos con TA \geq 140/90, la prevalencia quedaba como 22.2% y 20.1%, respectivamente.

En las islas Seychelles (247), sobre una muestra aleatoria de 1309 sujetos de 25-64 años, la frecuencia de HTA encontrada fué del 24.9% para varones y 19.5% para mujeres, utilizando el criterio de la OMS para la definición de hipertensión.

En nuestro estudio encontramos una gran diferencia en la prevalencia de HTA según el sexo, siendo globalmente muy superior en las mujeres (36.0%) que en los varones (27.7%). Este hallazgo es común con el resto de los estudios revisados en España, excepto en L'Hospitalet de Llobregat (238), donde las frecuencias de hipertensos eran similares en ambos sexos. En cambio, de los estudios internacionales citados, sólo en la ciudad húngara (244) se hallaban más hipertensos entre las mujeres.

El aumento en la prevalencia de HTA que se produce con el incremento de la edad observada en nuestro estudio es una constante en los otros estudios citados, tanto nacionales como internacionales. En Cataluña (236), la prevalencia de HTA total aumentaba con la edad desde un 5% en el grupo de 15-29 años hasta un 68% en el grupo de 70 años ó más. En Aragón (233), lo hacía desde un 2.77% entre los 20-29 años a un 46.43% entre los 60-69 años. En Tenerife (240) observaron el mismo incremento de hipertensos con la edad, aumentando desde el 3% en varones y 2% en mujeres entre los 15-24 años hasta el 33 y 49%, respectivamente en el grupo de 65-74 años.

En las edades juveniles, es superior la prevalencia de HTA en los varones, invirtiéndose esta relación con el aumento de la edad, de forma que, en general, hasta la cuarta década de la vida, la frecuencia de hipertensos es mayor en varones y después de esta edad es más alta en las mujeres, dando lugar al típico cruzamiento de las curvas que aparece en los estudios de prevalencia. Este hecho es atribuible a factores como: influencias negativas de la menopausia sobre la TA, menor esperanza de vida media del varón ó influencia de factores externos como la mayor prevalencia de obesidad en la mujer, como ocurre en nuestra población, y dado el demostrado papel favorable para la hipertensión que es la obesidad.

En cuanto a la gravedad de la hipertensión y siguiendo los criterios del JNC, se aprecia que es en el grupo de hipertensión ligera donde se concentran la mayoría de hipertensos (70.4%), que es un hecho también referido por los otros estudios en España. En Aragón (233), en este grupo se sitúan el 82.3% de los hipertensos, en el de HTA moderada, el 9.3% y con HTA grave, el 2.9%.

Este hecho es importante dado que los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo alcanzan también a los hipertensos ligeros y moderados y más teniendo en cuenta que el control de estos grupos puede realizarse con medidas higiénico-dietéticas.

La mayor frecuencia de hipertensos en los niveles de educación más bajos es un hecho también común con los otros estudios de prevalencia (233) (246). Se ha demostrado que factores tales como la dieta y determinados estilos de vida se asocian con el nivel de educación de los individuos, además de otros como el trabajo por turnos, el nivel de ruidos a los que está sometido el individuo, etc.

Si importante es conocer la prevalencia de la hipertensión, no lo es menos la situación en que se hallan los hipertensos

detectados en cuanto al conocimiento de su patología. Teniendo en cuenta la prevalencia hallada en nuestra población, calculamos que existen 82.521 hipertensos, de los que el 68% se conocía como tal, por lo que hay una cifra de 26.407 individuos hipertensos que ignoran serlo.

Este porcentaje es intermedio entre los encontrados en los estudios nacionales que varían entre el más alto hallado en L'Hospitalet de Llobregat (238) en 1986 y el más bajo recogido en Navarra (239) entre 1981-82. Con respecto al estudio realizado en Tenerife (240) entre 1975-77, la detección de hipertensos ha mejorado pues en ese estudio refieren un 59% de hipertensos previamente diagnosticados.

En los países más desarrollados, que han sido pioneros de los estudios sobre factores de riesgo cardiovascular, la proporción de hipertensos conocidos es mucho más alta. Así, en EEUU se ha observado una disminución en la proporción de personas, ajustadas por edad, con HTA no diagnosticada desde el 10.7% al 9.8% en varones y del 7.7 al 5.6% entre mujeres, desde los años 1960-62 a 1976-80 (24).

En el estudio de 2 ciudades de Canadá (23), sólo el 6% de la muestra ignoraba su condición de hipertenso. En North Karelia (Finlandia) (248), los hipertensos diagnosticados aumentaron en los varones del 16% en 1972 al 31% en 1977. Entre las mujeres la variación fué del 36% al 40%.

En los países con menor desarrollo la situación es peor. En el estudio de la ciudad húngara (244), sólo el 34% de los hipertensos eran conocidos. En Zaire (249), el 69% de los hipertensos no había sido diagnosticado.

En las islas Seychelles (247), el 47% de los varones y 33% de las mujeres desconocían su enfermedad.

Como ya se ha sugerido (234), el problema de la no detección

de hipertensos se debe a que los dispositivos sanitarios habituales no tienen posibilidad de controlar a toda la población respecto a esta variable, ni la motiva a ese control.

En nuestro estudio se evidencia una diferencia por sexos en el conocimiento de la propia hipertensión. Sólo la cuarta parte de las mujeres hipertensas (25.3%) ignoran serlo, lo que sucede en casi el doble de los varones hipertensos (41.4%). Este hecho se ha observado de forma similar en los diversos estudios y países occidentales (24) (233) (234) (236) (239) (247).

Estos mismos estudios han constatado una relación directa entre conocerse como hipertenso y el incremento de la edad. En nuestro estudio, este fenómeno sólo se observa en las mujeres, de tal forma que entre los varones menores y los mayores de 45 años, el porcentaje de conocedores de su patología es similar y entre las mujeres hay una diferencia importante.

Esto se justifica por las características del sistema sanitario que está dirigido a la curación y no a la prevención, por lo que acuden más las personas de mayor edad, que presentan mayor morbilidad que los jóvenes, y tienen más acceso al control de la TA y, en general, son las mujeres las que tienen mayor relación con la estructura sanitaria (acompañan a otros enfermos, se encargan de la salud de los demás miembros de la familia, etc.).

Otra de las cuestiones reiteradamente analizadas en los estudios de prevalencia de HTA, es el porcentaje de pacientes que conociendo su patología se encuentran bajo tratamiento y de éstos los que mantienen unas cifras adecuadas de TA.

En nuestro estudio el 20.88% de los hipertensos conocidos está sin tratamiento, existiendo una diferencia importante entre las mujeres, de las que sólo se hallan en esa situación el 12.15%, y los hombres con el 36.59% sin medicación antihipertensiva. Este porcentaje es el más alto de los recogidos

en los estudios españoles citados, aunque la comparación de datos es imposible al no haber un acuerdo común en lo que se entiende por hipertensión tratada. En la mayoría de los estudios no diferencian entre los hipertensos tratados regularmente y los que lo son esporádicamente, que en nuestro caso es más del doble de los que siguen un tratamiento regular, hecho evidenciado también en Navarra (239), por lo que no es de extrañar la escasa cifra de hipertensos que refiriendo estar bajo medicación antihipertensiva no mantienen cifras adecuadas de TA. El abandono total del tratamiento se produjo sólo en el 10.98% de los casos y más entre las mujeres que en los varones.

En el estudio de Tenerife (240) se recogía un 41% de HTA desconocida, 24% de HTA conocida y no tratada y 25% de HTA conocida, tratada y no controlada, aceptando como cifras adecuadas de TA las que no superan las 160/95 mm Hg.

En cuanto al tipo de fármaco utilizado se observa una aceptación de los últimos criterios propuestos por la OMS para el tratamiento de la hipertensión, en donde figuran los inhibidores de la ECA y los antagonistas del calcio como fármacos del primer escalón, aunque son los diuréticos los más frecuentemente utilizados y con tendencia a disminuir la prescripción de reserpínicos y alfa-metil-dopa.

En L'Hospitalet (238), el uso de diuréticos se elevaba al 68%, seguidos de los beta-bloqueantes (15%), alfa-metil-dopa (12%) y reserpínicos (14%). Los antagonistas del calcio y los inhibidores de la ECA se utilizaban en el 9 y 5% de los tratamientos respectivamente.

En Navarra (239) los diuréticos se utilizaban en el 66.7% de los tratamientos, seguidos de reserpínicos (38.9%), beta-bloqueantes (9.7%) y alfa-metil-dopa (9.5%).

En Murcia-81 (234), los diuréticos se indicaron para el 56.1% de los hipertensos y los beta-bloqueantes y reserpínicos en el

20.1 y 15.7%, respectivamente.

El estudio Málaga-86 (235) refiere un 53.6% de hipertensos tratados con diuréticos, seguidos de un 21.8% tratados con con beta-bloqueantes y 12.6% con reserpínicos (12.6%). Los inhibidores de la ECA y calcioantagonistas se utilizaban en el 6.8 y 4.0%, respectivamente.

La importancia de los factores genéticos en la hipertensión queda corroborada cuando se analizan los valores medios de TA sistólica y diastólica en los individuos con y sin antecedentes familiares de hipertensión y de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, en donde aparecen diferencias entre los 2 grupos que son altamente significativas. Este fenómeno también fué característico de los otros estudios epidemiológicos (233) (239).

La asociación observada entre la hipertensión y la hipercolesterolemia, la obesidad y la diabetes se ha observado en otros estudios epidemiológicos (236), al igual que la ausencia de relación entre ser fumador e hipertensión, fenómeno que se ha relacionado con la conocida asociación entre ser fumador y no obeso.

La asociación entre hipertensión e hipercolesterolemia se ha explicado por una imbricación de alteraciones genéticas y del SNS que, junto con algunos factores endocrinometabólicos y ambientales. ocasionen modificaciones en el contenido intracelular de cationes que alteren la composición lipídica de la membrana celular ó a la inversa, es decir, alteraciones membranarias que modifiquen la capacidad de bombeo activo de sodio ó calcio (250).

Dentro de los mecanismos patogenéticos que condicionan la presencia simultánea de cifras elevadas de TA y triglicéridos, se barajan: acciones a través de un estado de hiperinsulinismo,

que conducen a una mayor reabsorción tubular de sodio, una mayor actividad del SN simpático y una inducción de la proliferación de las células musculares lisas arteriolares al actuar como un factor de crecimiento, fenómenos todos ellos capaces de elevar las cifras de tensión arterial.

Por otro lado, la insulinoresistencia condiciona una disminución del catabolismo de las VLDL al disminuir la actividad de la LPL, con la consecuente elevación de Tg.

Otro nexo patogenético entre la HTA y la hipertrigliceridemia parecen ser las diferentes anomalías de los sistemas de transporte de sodio detectadas en ambas entidades. En este sentido, se ha descrito que los hipertensos caracterizados por anomalías del co-transporte $\text{Na}^+\text{-K}^+$ presentan niveles de colesterol y Tg más elevados que los normotensos.

Por otra parte, hay autores que han demostrado que los niveles de Tg plasmáticos se correlacionan de forma significativa con la actividad del contratransporte $\text{Na}^+\text{-li}^+$, por lo que puede postular que los Tg pueden modificar las cifras de TA a través de los cambios inducidos en la actividad de ese sistema de transporte transmembranario y aunque se desconoce el mecanismo íntimo, probablemente se deba a los cambios inducidos por la hipertrigliceridemia en la composición lipídica de las membranas celulares (161).

2. Lípidos e hiperlipemias.

Las cifras medias de colesterol total halladas en nuestro estudio son similares a las observadas en las comunidades de Galicia (251), que recogieron valores de 199.26 mg/dl y 202.96 mg/dl en el medio urbano y rural, respectivamente y del País

Vasco (252), cuya media en varones fué de 203.04 mg/dl.

Valores superiores a los de este estudio se han registrado en las poblaciones de Málaga (235), con 212 mg/dl para la población total (213 mg/dl en varones y 212 mg/dl en mujeres) y en la población rural de Talavera (253), con cifras medias de 222 mg/dl. También en el estudio de Manresa (254) sobre una población laboral seguida durante 15 años, la cifra media de colesterol total hallada en el último examen (en 1983) fué superior (220.1 mg/dl).

Dada la bien conocida asociación entre dieta y colesterol sérico, estos datos podrían explicarse por los resultados del "Estudio sobre Nutrición" (255) realizado en España, en el que la Comunidad de Canarias presenta un consumo de grasa total de 114.1 gr/per cápita/día, que es la menor de todas las comunidades, dividiéndose en 35.7 gr. de ácidos grasos saturados, 42.7 de monoinsaturados y 24.7 de poliinsaturados, con una relación P/S de 0.69, quedando como la más alta de España, cifra, aún así, no muy adecuada si tenemos en cuenta que las recomendaciones de la OMS son que esta relación sea de la unidad.

Comparando nuestros resultados con otros países industrializados, encontramos que las diferencias se acentúan más. Así, en el British Regional Heart Study (256), el rango encontrado entre las distintas ciudades británicas estudiadas fué de 231-254 mg/dl. En una muestra aleatoria de adultos de la ciudad de Atenas (257), la cifra media obtenida fué de 231 mg/dl. En las cohortes de Finlandia, Italia y Holanda del Seven Countries Study (258), los valores obtenidos a los 25 años de seguimiento fueron de 238.5 ± 50.5 , 224.3 ± 45.0 y 237.3 ± 44.4 , respectivamente.

Las cifras menores de los países occidentales se han recogido en los EEUU, con cifras muy similares a las nuestras. En el Minnesota Heart Survey (259) sobre una muestra de población de 25-74 años, la media de colesterol total en 1985-87 fué de 199.6

mg/dl en varones y 194.8 en mujeres. Cifras parecidas se observaron en el San Antonio Heart Study (260), que estudió una población de origen mejicano y una de blancos no hispánicos.

Edad-sexo-colesterol.- El aumento y posterior descenso que se produce en las cifras medias de colesterol con el incremento de la edad observado en nuestro estudio ha sido también referido por otros autores (235) (253) (259) (260) (261), al igual que el adelanto que se produce por parte de las mujeres con respecto a los varones en la década de los cincuenta años.

Este fenómeno, quizás se explique por la variación con la edad que se produce en otros factores de riesgo, que han sido asociados las cifras de colesterol total, como son el consumo de café, tabaco, alcohol y la obesidad en combinación con el efecto de la mortalidad selectiva. En el caso de las mujeres hay que añadir el efecto negativo de los cambios hormonales que acompañan la menopausia.

Prevalencia de hipercolesterolemia.- Comparando nuestros resultados con los del estudio Málaga-86 (235), que aplicaron también los criterios de la Conferencia Americana de Consenso sobre Lípidos, observamos que nuestra población presenta una prevalencia de hipercolesterolemia similar en todos los grupos de riesgo. El porcentaje de la población de Málaga con cifras inferiores a 220 mg/dl es del 59.7%, el 21.9% presenta una colesterolemia entre 220 y 249 mg/dl y el 18.4% presenta riesgo elevado. La Comunidad Vasca (252) es la que menos prevalencia observa, con el 11.69% de varones con cifras superiores a 250 mg/dl, y la frecuencia más alta se ha hallado en la población rural de Talavera (253), con el 24.7% de varones y 25.1% de mujeres con valores superiores a 250 mg/dl.

La diferencia que se encuentra en la frecuencia de hipercolesterolemia entre hipertensos tratados y no tratados ratifica el papel hiperlipemiante de la medicación antihipertensiva como son los diuréticos tiazídicos y beta-

bloqueantes de gran uso en nuestra población, lo que nos lleva a recordar la frase de que no hay que tratar enfermedades sino enfermos y evitar el efecto potenciador que tienen la suma de los factores de riesgo sobre el individuo.

HDL e hipoalfalipoproteinemia.- Llama nuestra atención que las cifras medias de HDL recogidas en nuestra población son las menores de las recogidas en los estudios realizados en España. Podría atribuirse al alto contenido en carbohidratos de la dieta en Canarias y a que la relación P/S de Canarias es la mayor de las recogidas en España, con el efecto negativo que ambos factores tienen para las cifras de HDL, aún cuando se ha venido considerando que una relación menor de 1.5 no provoca cambios en los valores de HDL (116).

En el País Vasco (252), la media en varones fué de 45.94 ± 12.41 mg/dl. En Galicia (251), la media encontrada en mujeres fué de 60 mg/dl y 55 mg/dl en el medio urbano y rural, respectivamente. En Madrid (261), las cifras medias halladas también fueron superiores a las nuestras en todos los grupos de edad y sexo.

Con respecto a los estudios internacionales, nuestras cifras también son inferiores. En el British Regional Heart Study (256), el rango hallado entre las ciudades británicas fué 41 a 47 mg/dl. En el seguimiento de las cohortes del Seven Countries Study (258), los valores más altos se refieren a Italia (50.8 mg/dl) y los inferiores en Holanda (42.8 mg/dl).

De los estudios realizados en EEUU, en Minnesota (259) la cifra media obtenida fué de 41.6 mg/dl en varones y 53.8 mg/dl en mujeres. En el San Antonio Heart Study (260), los varones de origen mejicano tenían un rango de 43.6 a 42.3 mg/dl y los blancos no hispánicos de 44.4 a 44.2 mg/dl. En las mujeres de origen mejicano variaban entre 47.9 y 49.7 mg/dl y en las blancas no hispánicas entre 52.8 y 56.6 mg/dl. Las cifras medias

recogidas por el NHANES II (117) fueron de 44.4 mg/dl en varones blancos y 53.4 mg/dl en las mujeres.

Al igual que nosotros, en los estudios citados no se observa variación del HDL con la edad. En cambio, es de destacar que en estos estudios las cifras medias halladas en mujeres son claramente superiores a las de los varones, cuando en este estudio los superan sólo ligeramente. Estos resultados quizás podrían explicarse por la diferencia en el consumo de alcohol entre los sexos, que se ha relacionado positivamente con los niveles de HDL y la alta prevalencia de obesidad en la mujer, con la que se ha relacionado de forma negativa.

Triglicéridos e hipertrigliceridemia.- La comparación de las cifras medias de nuestro estudio con otros es imposible dada la gran variabilidad individual que ocurre con este parámetro como bien indican las amplísimas desviaciones estándar, al igual que la comparación de prevalencias por los diferentes criterios utilizados entre los estudios para definir la misma.

3. Tabaquismo.- El hábito de fumar cigarrillos es un problema importante entre los hombres de nuestra población ya que la mitad de ellos son fumadores y de mucha menor importancia entre las mujeres de las que sólo se definen fumadoras el 14.2%. Este hecho es característico de toda la población española, según los datos de los diversos estudios epidemiológicos. En Cataluña (262), el 37.9% de la población es fumadora, de la que el 58.3% son varones y el 20.0% mujeres. En Navarra (263) lo es el 37.5% de la población total (57.5% de varones y 18.8% de mujeres).

El estudio Málaga-86 (235) recogía un 41.5 de fumadores, presentando también la diferencia por sexos (el 37.8% de varones y el 77.5% de mujeres no fumaban).

En otros países, la frecuencia de fumadores en la población

total es menor que en el nuestro (260) (264), con la diferencia de que aún siendo menor entre mujeres que en varones, éstas presentan prevalencias más altas que las encontradas en España. Hay que destacar la influencia positiva que para la eliminación de este poderoso factor de riesgo tienen los programas de intervención, como queda reflejado en el Minnesota Heart Study (259), estado líder en las campañas antitabaco, que en los años 1985-87 refería un porcentaje de sólo el 29.7% de varones fumadores y en otros estudios de intervención mínima (265) (266).

Cuando se analiza la frecuencia de fumadores por edad y sexo, es preocupante observar cómo, al igual que en los otros estudios nacionales, la mayor prevalencia se da entre los individuos más jóvenes de la población y la progresiva incorporación de las mujeres jóvenes a este hábito.

La presencia de fumadores en nuestra población es más alta entre los individuos con mayor nivel de educación, hecho contrario al observado en otros países (256) y concordante con el estudio de Cataluña (262).

En nuestra población, no encontramos diferencias en los parámetros bioquímicos en población fumadora y no fumadora, a excepción de los valores medios de colesterol y LDL en mujeres que son más bajos entre las fumadoras, al contrario que estudios como el Bogalusa Heart Study (98), que halló niveles más altos de Tg, LDL y VLDL y menores de HDL en los fumadores; el MRFIT (91), que encontró niveles más altos de colesterol en fumadores ó el estudio sobre jóvenes cadetes de una academia militar (99) en el que los fumadores presentaban niveles más altos de TG e inferiores de HDL.

De todas formas, el LRC PS (83) observó que los efectos del tabaco se mostraban independientes de las LDL y HDL, sugiriendo mecanismos biológicos alternativos para la acción del tabaco sobre las enfermedades cardiovasculares.

En toda la población sí hemos hallado diferencias significativas en las cifras medias de TAS y TAD, que también se mostraban inferiores entre fumadores. Estos hechos, que también se objetivaron en los estudios Málaga-86 (235) y en Navarra (263) pueden atribuirse a que este grupo de población tiene una edad y un IMC menor que los no fumadores.

4. Obesidad. La obesidad se presenta como un problema importante en nuestra población por la alta frecuencia encontrada y especialmente entre las mujeres.

Entre los estudios españoles, en Málaga (235) refieren una prevalencia menor (27.7% para toda la población) y mayor en L'Hospitalet de Llobregat, llegando a afectar al 54±3% de la población. En Navarra (263), cifran la presencia de sobrepeso (definido como un peso 20% superior) en 26.5% en mujeres y 18.2% en varones.

Porcentajes muy inferiores son los referidos en otros países. En Holanda y EEUU (267) afecta al 3.8% en varones y 5.9% en mujeres y al 12% para la población total, respectivamente. En las Seychelles (247) se encuentra la obesidad entre el 4.2% de varones y 20.9% de mujeres.

Las diferencias antropométricas y bioquímicas entre población obesa y no obesa halladas en nuestro estudio han sido también referidas por otros (263) (268). Como resultado de esas diferencias, encontramos mayor prevalencia de diabéticos, hipertensos e hipercolesterolémicos entre los no obesos.

La mayor presencia de obesidad en las mujeres, sobre todo a partir de los 40 años, podría explicar el aumento de hipertensión e hipercolesterolemia que se observa en estos grupos.

Por el contrario, la mayor presencia de fumadores entre los

no obesos puede atribuirse a la menor edad de los primeros ó se puede sugerir un efecto directo del tabaco sobre el peso, en el que podría caber los resultados de los estudios que hallaron que los fumadores comen de forma diferente a las fumadores, quizás por una influencia del tabaco sobre el gusto (269) (270).

Como tambien ha sido descrito (189) hemos hallado diferencias en la prevalencia de obesidad según la actividad física desarrollada.

5. **ALCOHOL.** La proporción de la población global estudiada que dice no consumir bebidas alcohólicas, así como la diferencia hallada en este consumo por sexos es similar a la referida para la población de Málaga (235), que recogía como no bebedores a un 57.4% de la población, como bebedores moderados el 37% y grandes bebedores el 5.6%.

En general, los estudios epidemiológicos (204) (205) (206) han hallado una relación positiva entre el consumo de alcohol y los niveles de TA. En nuestro estudio, es el grupo de grandes bebedores los que presentan cifras más altas de TA y el grupo de bebedores moderados parece tener un efecto protector. Este fenómeno tambien se recogió en la población de Málaga (235) y en el estudio de la junta de Extremadura (208), por lo que se ha sugerido que existe un umbral a partir del cual se evidencian los efectos negativos del alcohol sobre la TA.

La asociación encontrada entre ser fumador (que presentaban cifras inferiores de TA) y bebedor puede ayudar a explicar la relación negativa entre ingesta moderada de alcohol y cifras de TA y, a su vez, de menor prevalencia de hipertensión en el grupo de bebedores moderados. Por otro lado, una revisión (271) de diferentes estudios epidemiológicos que valoró la fuerza de la asociación entre ingesta de alcohol y desarrollo ó mantenimiento

de la obesidad sugiere que los consumidores de alcohol pesan menos que los abstemios y es bien conocida la asociación entre obesidad e hipertensión.

La relación positiva hallada en nuestra población entre el consumo de alcohol y las cifras de colesterol total, triglicéridos y HDL-c ha sido también referida por otros autores (199) (200).

Parece que el aumento en las cifras de HDL-c producidas por una ingesta moderada de alcohol se debe a un aumento en la síntesis de apo A-I y A-II, mientras que ingestas superiores a 60-80 gr/día estimulan la síntesis de VLDL y, concomitantemente, provocan una hiperactividad de la LPL.

La relación inversa entre alcohol y colesterol en mujeres también fue hallada en el Tromso Heart Study (199), y ha sido atribuido a que las mujeres beben con menos frecuencia.

6. CAFE. Nuestros resultados sugieren que la ingesta de café, a excepción de grandes cantidades (>7 tazas/día), tiene un efecto favorable sobre las cifras de TA y, en consecuencia, sobre la aparición de hipertensión. Este efecto puede ser explicado, al menos en parte, por el abandono de este hábito por parte de los hipertensos ya que está muy difundida la noción de la existencia de una relación positiva entre el consumo de café y las cifras de TA.

Nuestros resultados también sugieren que la ingesta de café se relaciona con una disminución en los niveles de colesterol total, fenómeno discrepante con otros estudios epidemiológicos (181) (216) (217) (218) (219) (220), aún cuando la fuerza de esa asociación difiere mucho entre los distintos estudios, por lo que se ha postulado (221) que en esa asociación influyen de modo importante factores de confusión, como son la dieta e incluso el

método de preparación del café. Además, no hay que olvidar la asociación positiva entre el consumo de café y ser fumador con las consiguientes implicaciones sobre la hipertensión y la hipercolesterolemia.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Respecto a la Hipertensión arterial:

1a.- La prevalencia de HTA en la población mayor de 20 años en Gran Canaria es de 31.8%, encontrándose la mayoría de los hipertensos en el grado de HTA leve.

2a.- La presencia de HTA se asocia con niveles socio-económicos bajos.

3a.- El 68% de los hipertensos conocía su patología y de éstos, el 14.8% se encontraba en tratamiento regular. La mayoría (39.1%) lo hacía de forma esporádica. El abandono total del tratamiento se produjo en el 5.9% de los casos. Los fármacos antihipertensivos más utilizados en esta población son las diuréticos tipo tiazidas y los beta-bloqueantes. El porcentaje de hipertensos que manteniendo tratamiento presentaban cifras <140/90 fué de 4.35%.

4a.- Se observaron diferencias atendiendo al sexo, en la situación de los hipertensos. Los varones conocen su patología y mantienen tratamiento en menor proporción que las mujeres, aunque lo abandonan con menos frecuencia que las mujeres.

5a.- Los hipertensos presentan cifras superiores de peso, IMC y colesterol total que los normotensos. Las mujeres hipertensas también presentan cifras superiores de triglicéridos y de la fracción colesterol/HDL. La presencia de diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y obesidad es más frecuente en los hipertensos. Por el contrario, son más frecuentes los fumadores entre los normotensos.

6a.- El factor hereditario es evidente. Los hipertensos refieren en mayor proporción que los normotensos, la existencia de antecedentes familiares de hipertensión y enfermedades cardio y cerebrovasculares.

2. Respecto a la hiperlipidemia.

2a.- La prevalencia de hipercolesterolemia en esta población es del 37.8%. De todos los hipercolesterolémicos, el 80.42% no conocía su patología.

3a.- Los hipercolesterolémicos presentan cifras superiores de peso, IMC, TAS, TAD, LDL, Tg y col/HDL que los normocolesterolémicos. La diabetes, obesidad, hipertensión eran más frecuentes en los hipercolesterolémicos, no así el hábito de fumar.

4a.- La prevalencia de hipertrigliceridemia en la población se sitúa en el 17.8%

5a.- La hipertrigliceridemia se asocia a la presencia de diabetes, obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia.

6a.- La prevalencia de hipoalfalipoproteinemia en la población estudiada es \pm del 29.7%.

3.- Respecto al tabaco.

3a.- La proporción de fumadores en esta población es del 31.1%.

4a.- Los fumadores presentan niveles inferiores de peso, IMC, TAS y TAD. Las mujeres fumadoras también presentan niveles inferiores de colesterol total y LDL. Los fumadores presentan HTA, obesidad e hipercolesterolemia en menor proporción que los no fumadores.

4.- Respecto a la obesidad.

4a.- La prevalencia de obesidad es del 31.3%.

5a.- La población obesa presenta cifras superiores de peso, TAS, TAD, colesterol total, LDL, Tg y col/HDL. La obesidad se asocia con la presencia de diabetes, HTA, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Por el contrario, los fumadores son menos frecuentes entre la población obesa.

5.- Respecto al alcohol.

5a.- El consumo medio de alcohol de esta población se cifra en 13.48 ± 34.91 gr/día, con una amplia diferencia entre sexos, presentando los varones ingestas más altas.

6a.- La elevación de la TA por el consumo de alcohol sólo se observó en el grupo de más alta ingesta.

6.- Respecto al café.

6a.- No se observó efecto del café sobre las cifras de TA ni sobre las de colesterol.

7.- La **edad** se puso de manifiesto como el conocido factor de riesgo que es. La HTA, la hipercolesterolemia y la obesidad son más frecuentes con el aumento de la misma.

8.- El perfil de riesgo varía con el **sexo**. Las mujeres presentan con mayor frecuencia hipertensión, obesidad e hipercolesterolemia. Los varones son más frecuentemente fumadores y consumen mayor cantidad de alcohol.

9.- La población adulta de Gran Canaria presenta un alto riesgo cardiovascular.

VII. BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Balaguer Vintro I. Cardiología preventiva. En: Monografías clínicas en Cardiología. 1990. Ed. Doyma. Barcelona.
2. García Gil C, Cortés Majó M. Comparación de las tendencias de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y otras cardiovasculares entre España y otros países desarrollados, 1970-1980. Med. Clin. (Barc) 1989; 93:790-798.
3. Banegas Banegas JR, Villar Alvarez F, Martín Moreno JM, Rodriguez Artelejo F, y Gonzalez Enriquez J. Relevancia de la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en España. Rev Clin Esp 1992; 190:321-327.
4. McIntosh MD, Risk factors for cardiovascular disease and death: a clinical perspective. J Am Coll Cardiol 1989; 14:24-30.
5. Wing S, Casper M, Riggan W, Hayes C, Tyroler HA. Socioenvironmental characteristics associated with the onset of decline of ischemic heart disease mortality in the United States. Am J Public Health 1988; 78:923-926.
6. Wing S, Casper M, Hayes C, Dargent-Molina P, Riggan W, Tyroler HA. Changing association between community occupational structure and ischemic heart disease mortality in the United States. Lancet 1987; II:1067-1070.
7. Banegas JR, Rodríguez P, Rodriguez F, Martín JM, González J. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España: ¿Hacia donde vamos? Med Clin (Barc) 1989; 93:486-489.
8. Joven J, Rubies-Prat J. Lipoproteínas de alta densidad y arterosclerosis. Med Clin (Barc) 1986; 87:468-471.
9. Cueto-García L, Barrios R, Alva M, García-Barcena I. Prevalence and severity of coronary atherosclerosis in males living in México City: The México City Project. Cardiology 1988; 75:387-392.
10. Munro JM, Cotran RS. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. Laboratory Investigation 1988; 58:249-261.
11. Dicorleto PE, Chisolm G M. Participation of the endothelium in the development of the atherosclerotic plaque. Prog. Lipid. Res. 1986; 25:365-374.
12. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. New Engl J Med 1986; 314:488-500.
13. Soler-Argilaga C. Aterogenicidad de las LDL y de otras

lipoproteinas con apo B. Rev Lat Cardiol 1990; II:154-156.

14. Mitchinson MS, Ball RY. Macrophages and atherogenesis. Lancet 1987; II:146-148.

15. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witetum JL. Modifications of low density lipoprotein that increase the atherogenicity. New Engl J Med. 1989; 915-924.

16. Gey KF, Brubaches GB, Stähelin HB. Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. Am J Clin Nutr. 1987; 45:1368-1372.

17. Benditt EP. Origins of human atherosclerotic plaques. The role of altered gene expression. Arch Pathol Lab Med 1988; 112:997-1001.

18. Cunningham MJ, Pasternak RC. The potential role of viruses in the pathogenesis of atherosclerosis. Editorial. Circulation 1988; 77:964-966.

19. Stout RW. Insulin and the atheroma - An update. Lancet 1988; I:1077-1079.

20. Jenicek M, Cléroux R. Epidemiología. Principios. Técnicas. Aplicaciones. 1987. Salvat editores. S.A. Barcelona.

21. Roccella EJ, Bowler AE, Horan M. Epidemiologic considerations in defining hypertension. Med Clin North America 1987; 71(5).

22. Kaplan NM. Hypertension: prevalence, risks and effect of therapy. Ann Int Med 1983; 98 (Part 2) :705-709.

23. Birkett NJ, Evans CE, Haynes RB et al. Hypertension control in two Canadian Communities.: evidence for better treatment and overlabelling. Journal of hypertension. 1986; 4:369-374.

24. Dannenberg AL, Drizd T, Horan MJ, Haynes SG, Leaverton PE. Progress in the battle against hypertension. Changes in blood pressure levels in the United States from 1960 to 1980. Hypertension 1987; 10:226-233.

25. Ceñal Gozález-Fierro MJ, Plaza Pérez I. Hipertensión arterial y arteriosclerosis como factor de riesgo cardiovascular. CVR & R. Esp Junio 1990; 29-38.

26. Castelli WP, Anderson K. A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study. Am J Med 1986; 80 (Suppl 2A): 23-32.

27. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-774.

28. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, MRFIT Research Group. Is

- relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986; 256:2823-2828.
29. Al-Roomi KA, Dobson AJ, Heller RF, Leeder SR. Hypertension and the risk of ischemic heart disease. Med J Australia. 1986; 145:249-251.
30. Collins R, Peto R, MacMahon S. 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; 335:827-838.
31. Samuelsson OG, Wilhelmsen LW, Svärdsudd KF, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. Mortality and morbidity in relation to systolic blood pressure in two populations with different management of hypertension: The study of men born in 1913 and the Multifactorial Primary Prevention Trial. J. hypertension 1987; 5:57-66.
32. Rutan GM, McDonald RM, Kuller LH. A historical perspective of elevated systolic vs. diastolic blood pressure from an epidemiological and clinical trial viewpoint. J Clin Epidemiol 1989; 42:663-673.
33. Rutan GM, Kuller LH, Neaton JD, Wentworth DN, McDonald RH, Smith WM. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation 1988; 77: 504-514.
34. Aranda Lara P. Campañas comunitarias de lucha contra la hipertensión arterial. CVR & R. 1986; 7 (Extra Junio): 22-28.
35. Pardell H. La hipertensión arterial como problema comunitario. CVR & R. 1986; 7 (Extra Junio): 13-21.
36. Chobanian A. Overview: Hypertension and atherosclerosis. Am Heart J. 1988; 116: 319-322.
37. Coca A, de la Sierra A. El consumo excesivo de sal en la dieta y la hipertensión arterial esencial (I): evidencia epidemiológica experimental y clínica. Med Clin (Barc) 1988; 91:307-313.
38. Salmond CE, Prior JA, Wessen AF. Blood pressure patterns and migration: A 14 years cohort study of adult tokelauans. Am J Epidemiol 1989; 130:37-52.
39. Komachi Y, Shimamoto T, Inada H, Iso H, Lida M, Konishi M. Natural experiment on hypertension aetiology in a Japanese population, changes in blood pressure and their related factors. J hypertension 1986; 4(Suppl 6):S31-S33.
40. Wilson PD, Ferencz C, Dischinger PC, Brenner JI, Zeger SL. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in normotensive

adolescent children of hypertensive and normotensive parents. Am J Epidemiol 1988; 127:946-954.

41. Aranda P, Aranda J, Gómez D, López S, López-Navales E. Valor de los antecedentes familiares de hipertensión como marcador de riesgo vascular. Hipertensión 1990; 7;3:116-9.

42. Anónimo. Genetics environment and hypertension. Editorial. Lancet 1983; 1:681-682.

43. Peces R, Gorostidi M. Metabolismo celular del calcio y su significación en la hipertensión. Hipertensión 1991; 8 (7):298-302.

44. Wilson TW. History of salt supplies in the West Africa and blood pressure today. Lancet 1986; I:784-786.

45. Check WA. Interdisciplinary efforts seek hypertension causes, prevention, therapy in blacks. JAMA 1986; 256: 11-18.

46. Fodor JG, Rusted IE. Electrolyte profiles in a hypertensive population: The New Foundland Study. Clin and Inv Medicine 1987; 10; 6: 586-591.

47. Maxwell MH, Waks AV. Cations and hypertension: sodium, potassium, calcium and magnesium. Med Clin North America 1987; 71; 5: 859-875.

48. Francischetti EA, de Abreu VG, Oigman W. Sodium and hypertension. Still a controversy in 1986. Drugs 1986; 31 (Suppl 4): 29-39.

49. Hernández E, Alcazar JM, Moreno F, Ruilope LM. Hipertensión arterial esencial y sensibilidad a la sal. Hipertensión 1990; 7; 1: 14-19.

50. Australia National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. Lancet 1989; I: 399-402.

51. del Río A, Bouzada M, Novoa D, Romero R. Influencia de la restricción salina moderada y estricta en pacientes con hipertensión arterial. Med Clin (Barc) 1987; 89: 803-806.

52. Anónimo. Salt and blood pressure: the next chapter. Editorial. Lancet 1989; 1: 1301-1303.

53. Morgan T, Creed R, Hopper J. Factors that determine the response of people with mild hypertension to a reduced sodium intake. Clin and Exper.- Theory and Practice 1986; A8 (6): 941-962.

54. Britton KE, Essential hypertension: a disorder of cortical nephron control? Lancet 1981; II: 900-902.

55. Coca A, de la Sierra A. Sal e hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 819-822.
56. Hilton PJ. Cellular sodium transport in essential hypertension. *N Engl J Med* 1986; 1: 222-226.
57. de la Sierra A, Coca A, Aguilera MT, Vives JL, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Actividad de los sistemas de transporte transmembranoso de Na^+ (ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$, contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ y difusión pasiva de Na^+) en la hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 186-189.
58. Canessa M, Brugnara C, Escobalis N. The $\text{Li}^+\text{-Na}^+$ exchange and Na^+ , $\text{K}^+\text{-Cl}^-$ Cotransport systems in essential hypertension. *Hypertension* 1987; Suppl I; 10: I4-I9.
59. Coca A, de la Sierra A. El consumo excesivo de sal en la dieta y la hipertensión arterial esencial (II): bases moleculares del efecto presor del sodio. *Med Clin (Barc)* 1988;91: 505-513.
60. Gavras H. How does salt raise blood pressure?. A hypothesis. *Hypertension* 1986; 8: 83-88.
61. Stimpel M, Neyses L, Locher R, Knorr M, Vetter W. High density lipoproteins- Modulators of the calcium channel?. *J Hypertension* 1985;3 (Suppl 3): S49-S51.
62. Carafoli E. Intracellular calcium regulation with especial attention to the role of the plasma membrane calcium pump. *J Cardiovascular Pharmacology* 1988; 12 (Suppl 3): S77-S84.
63. Morgan KG. Role of calcium ion in maintenance of vascular smooth muscle tone. *Am J Cardiol* 1987; 59: 24A-28A.
64. McCarron DA, Morris CD, Buroski R. The calcium paradox of essential hypertension. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl 1B): 27-33.
65. McCarron DA, Morris CD. The calcium deficiency hypothesis of hypertension. *Ann Intern Med* 1987; 107: 919-922.
- 66.- Kok FJ, Vandenbroucke JP, Van der Heide-Wessel C, Van der Heide RM. Dietary sodium, calcium, and potassium, and blood pressure. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 1043-1048.
67. Trevisan M, Krogh V, Farinero E, Panico S, Mancini M, on behalf of the research group ATS-RF₂ of the Italian National Research Council. Calcium-rich foods and blood pressure: findings from the Italian National Research Council Study (The Nine Communities Study). *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1155-1163.
68. Hvarfner A, Ljunghall S, Morlin C, Wide L, Bergström R. Indices of mineral metabolism in relation to blood pressure in a sample of a healthy population. *Acta Med Scand* 1986; 219: 461-468.

69. Grobbee DE, Hofman A. Effect of calcium supplementation on diastolic blood pressure in young people with mild hypertension. *Lancet* 1986; II:703-707.
70. Bierenbaum ML, Wolf E, Raff M, Maginnis WP, Kleyn D, Bisgeier G. The effect of dietary calcium supplementation on blood pressure and serum lipids levels preliminary report. *Nutrition Reports International* 1987; 36: 1147-1157.
71. Lyle RM, Melby CL, Hyner GC, Edmondson JW, Miller JZ, Weinberger MH. Blood pressure and metabolic effects of calcium supplementation in normotensive white and black men. *JAMA* 1987;257: 1772-1776.
72. Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH. Calcium metabolism in essential hypertension relationship to altered renin system activity. *Federation Proc.* 1986; 45: 2739-2745.
73. Langford HG. The passive role of calcium in hypertension: A position statement as of August 20, 1985. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64: 808-811.
74. Kaplan NM, Meese RB. The calcium deficiency hypothesis of hypertension: a critique. *Ann Internal Med* 1986; 105: 947-955.
75. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-654.
76. Kurtz TW, Al-Bander HA, Morris RC. "Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important?. *N Engl J Med* 1987; 317: 1043-1048.
77. Krishna GG, Ka Poor SC. Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115: 77-83.
78. Harvey Anderson G. Proteins and aminoacids: Effects on the sympathetic nervous system and blood pressure regulation. *Can J Physiol* 1985; 64: 863-870.
79. Speers MA, Kasl SV, Ostfeld AM. Marital correlates of blood pressure. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 956-972.
80. Speers MA, Kasl SV, Freeman DH, Ostfeld AM. Blood pressure concordance between spouses. *Am J Epidemiol* 1986; 123; 5:318-329.
81. Grundy SM, Grenland P, Herd A, Huebsch JA, Jones RJ, Mitchell JH, Schlant RC. Cardiovascular and risk factor evaluation of healthy american adults. A statement of physicians by an ad hoc committee appointed by the steering committee, American Heart Association. *Circulation* 1987; 75: 1340A-1362A.
82. González J, Rodríguez F, Martín J, Banegas JR, Villar F. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 15-18.

83. Crigui MH, Cowan LD, Tyroler HA, Bang diwala S, Heiss G, Wallace RB, Cohn R. Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarettes smoking on cardiovascular mortality: results from the Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 629-637.
84. Jover Sanz E. Tabaco y arteriosclerosis. *CVR & R*. 1990; Especial Junio: 40-46.
85. Palmer JR, Rosenberg L, Saphiro S. "Low Yield" cigarettes and the risk of nonfatal myocardial infarction in women. *N Engl J Med* 1989; 320: 1569-1573.
86. Anónimo. Health and public policy implications of the "Low Yield" cigarettes. Editorial. *N. Engl J Med* 1989; 320: 1619-1021.
87. Abbot RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986; 315: 717-720.
88. Donnan GA, McNeil JJ, Adena MA, Doyle AE, O'Malley HM, Neill GC. Smoking as a risk factor for cerebral ischaemia. *Lancet* 1989; II: 643-647.
89. Willet WC, Green A, Stampfer MJ et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1303-1309.
90. Coiditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willet WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens ChH. Cigarette smoking and risk of stroke in the middle-aged women. *N Engl J Med* 1988; 318: 937-941.
91. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease: A new Era. *JAMA* 1986; 256: 2849-2858.
92. Helsing KJ, Sandler DP, Comstock GW, Chee E. Heart disease mortality in nonsmoker living with smokers. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 915-922.
93. Tomás H. El tabaco, factor de riesgo coronario. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 48-51.
94. García MC, García JF, Mangas A, Millán J. Tabaco y tensión arterial (II). Efectos agudos sobre la enzima de conversión de la angiotensina. *An Med Intern (Madrid)* 1990; 7: 392-395.
95. Ferreira Montero IJ. El tabaco, ¿Una pregunta sin respuesta?. *Rev Clín Esp* 1987; 180 (1): 15-17.
96. Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1987; II: 986-988.
97. Mijfs OD. Lipid effects of smoking. *Am Heart J* 1988; 115; 1(2): 272-275.

98. Freedman DS, Srinivasan SR, Shear ChL, Hunter SM, Croft JB, Webber LS, Berenson GS. Cigarette smoking initiation and longitudinal changes in serum lipids and lipoproteins in early adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 207-219.
99. Puzo J, Casasnovas JA, Lapetra A et al. Tabaquismo y lípidos. Estudio sobre una población juvenil, deportista y sana (primer informe). *An Med Intern (Madrid)* 1988; 5: 333-338
100. Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenberg L, Miettinen OS, Shapiro S. Nicotine and carbon monoxide content of cigarette smoke and the risk of myocardial infarction in young men. *N Engl J Med* 1983; 308: 409-413.
101. Kovanen PT. El control del colesterol. *Mundo Científico* 1986; 55: 156-165.
102. Segura R. Composición y estructura de las lipoproteínas. En: C. Soler Argilaga. *Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria*. Mallorca. Ed. MCR, 1988; 29-70.
103. Soler Argilaga C. Introducción a las lipoproteínas y su relación con la arterosclerosis. En: C. Soler Argilaga. *Lipoproteínas plasmáticas y arteroesclerosis coronaria*. Mallorca: Ed. MCR, 1988; 17-28.
104. Havel RJ, Kane JP. Introduction: structure and metabolism of Plasma Lipoproteins. En: Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. Eds. *The metabolic basis of inherited basis*, 6th Ed. NY: McGraw-Hill. 1989: 1129-1138.
105. Soler Argilaga C. Metabolismo de las LDH. Receptores celulares de apo B-100,E. En: C. Soler Argilaga. *Lipoproteínas plasmáticas y arteroesclerosis coronaria*. Mallorca. Ed MCR, 1988; 135-144.
106. Margalet J, Balanya J, Ribalta J. Metabolismo de las lipoproteínas. *Med Integral*. 1991; 18: 187-192.
107. Soler Argilaga C. Producción y metabolismo de las lipoproteínas en TG. Hipertrigliceridemias. En: C. Soler Argilaga. *Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria*. Mallorca. Ed MCR, 1988; 113-134.
108. Grundy SM. Multifactorial ethiology of hypercholesterolemia. Implications for prevention of coronary heart disease. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 1619-1635.
109. de Hoya M. Teoría lipídica de la aterosclerosis. *Rev Clin Esp*. 1988; 182: 63-67.
110. Mahley RW. The molecular basis of atherosclerosis: Concepts derived from studies of lipoprotein metabolism and cell biology. *Clin Invest Med* 1986; 9: 304-308.

111. Blanco Vaca F, Rodríguez LLach JM. Receptores de LDL. Rev Clin Esp. 1987; 180: 507-512.
112. Brown MS, Goldstein JL: A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science. 1986; 232: 34-47.
113. Rubiés Prat J. Factores que afectan la concentración plasmática de HDL. En: C. Soler Argilaga. Lipoproteínas plasmáticas y arteroesclerosis coronaria. Mallorca. Ed MCR, 1988; 195-212.
114. Rubiés Prat J. Alteraciones primarias y secundarias de las lipoproteínas de alta densidad. Rev Clin Esp. 1987; 181; 6: 327-331.
115. Benfante R, Reed D. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? JAMA 1990; 263; 3: 393-396.
116. Pietinen P, Huttunen JK. Dietary determinants of plasma high density lipoprotein cholesterol. Am Heart J 1987; 113: 620-625.
117. Linn S, Fulwood R, Rifkind B, Carrol M, Muesing R, Williams OD, Johnson C. High density lipoprotein cholesterol levels among US adults by selected demographic and socioeconomic variables: the Second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-1980. Am J Epidemiol 1989; 129: 281-294.
118. Jacobs DR, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA for the Lipid Research Clinic Program. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular diseases mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinic Prevalence Study. Am J Epidemiol 1990; 131: 32-47.
119. Forde OH, Thelle DS, Arnesen E, Mjos OD. Distribution of high density lipoprotein cholesterol according to relative body weight, cigarette smoking and leisure time physical activity. The cardiovascular disease study in Finmark 1977. Acta Med Scand 1986; 219: 167-171.
120. Ruys T, Shaikh M, Nordestgaard BG, Sturgess I, Watts GF, Lewis B. Effects of exercise and fat ingestion on high density lipoprotein production by peripheral tissues. Lancet 1989, II: 1119-1122.
121. Cohn BA, Brand RJ, Hulley SB. Correlates of high density lipoprotein cholesterol in women studied by the method of co-twin control. Am J Epidemiol 1989; 129: 988-999.
122. Freedman DS, Strogatz DS, Eaker E, Joesoef MR, Destefano F. Differences between black and white men in correlates of high density lipoprotein cholesterol. Am J Epidemiol 1990; 132: 656-669.
123. Norum KR, Drevon ChA. Dietary N-3 fatty acids and cardiovascular disease. Arteriosclerosis 1986; 6: 352-355.

124. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of N-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318: 549-557.
125. Schacky CVon. Prophylaxis of Atherosclerosis with Marine Omega-3 fatty acids. A Comprehensive Strategy. *Annal Intern Med* 1987; 107: 890-899.
126. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; II: 757-761.
127. Mensink RP, Katan MB. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of Low-density and High-density Lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 1989; 321: 436-441.
128. Ascaso JF, Serrano J, Martínez-Valls J, Arbona C, Carmena R. Efecto del aceite de oliva de la dieta sobre las lipoproteínas plasmáticas de alta densidad. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 486-488.
129. Baggio G, Pagnan A, Muraca M, et al. Olive-oil-enriched diet: effect on serum lipoprotein levels and biliary cholesterol saturation. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 960-964.
130. Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A, et al. Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association step 1 diet or a step 1 diet with added monounsaturated fat. *N Engl J Med* 1990; 322: 574-579.
131. Shekelle RB, Stamler J. Dietary cholesterol and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; I: 1177-1179.
132. Olsson AG, Holmquist L, Walldius G, et al. Serum apolipoproteins, lipoproteins and fatty acids in relation to ischaemic heart disease in northern and southern european males. *Acta Med Scand* 1988; 223: 3-13.
133. De Oya M, Alvarez-Sala LA, Mata P, Rubio MJ, Blazquez E, Garrido JA. Metabolismo del colesterol. Receptores y dieta. *Hipertensión* 1990; 7(supl 1): 5-8.
134. Goldstein JL, Brown MS. Lipoproteínas de baja densidad y aterosclerosis. *Cardiovascular Reviews and Reports* 1986; 7 (Nº esp): 12-18.
135. Schonfeld G. Diabetes, lipoproteins, and atherosclerosis. *Metabolism* 1985; 34 (supl 1): 45-50.
136. Watts GF. Colesterol y coronariopatía. En busca de la relación. Grupo Jarpyo ed. Madrid 1991.
137. Pekkanen J, Nissinen A, Puska P, Punsar S, Karvonen MJ. Risk factors and 25 year risk of coronary heart disease in a make population with a high incidence of the disease: the finnish cohorts of the Seven Countries Study. *British Med J* 1989; 299:

81-85.

138. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 5G-10G.

139. International Collaborative Study Group. Metabolic epidemiology of plasma cholesterol. Mechanisms of variation plasma cholesterol within populations and between populations. *Lancet* 1986; II: 991-996.

140. Garber AM, Sox HC, Littenberg B. Screening asymptomatic adults for cardiac risk factors: the serum cholesterol level. *Ann Intern Med* 1989; 110: 622-639.

141. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?. Findings in 356.222 primary screenees of the Multiple Risk Factors Intervention trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.

142. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Phillips AN, Whitehead TP, MacFarlane PW. Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British Regional Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 197-209.

143. González Juanatey JR, Pose Reino A, Amaro Cendón A, Otero Raviña F, Gil de la Peña M. Colesterol total y sus fracciones lipoproteicas. Influencia de la edad en pacientes con cardiopatía isquémica y controles sanos en nuestro medio. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 748-752.

144. Ros E, Zambón D, Cusó E. Ingesta excesiva de grasas y colesterol en individuos hipercolesterolémicos. Efectos de la intervención dietética sobre los lípidos plasmáticos y colesterol lipoproteico. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 41-46.

145. Study Group, European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 1988; 9: 571-600.

146. Rifking BM. Diet, cholesterol and coronary heart disease: the Lipid Research Clinics Program. *Proceedings of the Nutrition Society* 1987; 46: 367-372.

147. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD, MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350.977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910.

148. Tell GS, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular disease. A review. *Stroke* 1988; 19: 423-430.

149. Abbot RD, Wilson PWF, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 207-211.
150. Gordon DJ, Knoff J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986; 74: 1217-1225.
151. Keys A. High density lipoprotein cholesterol and longevity. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 60-65.
152. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens ChH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-381.
153. Miller GJ. High density lipoproteins and atherosclerosis. *Ann Rev Med* 1980; 31: 97-108.
154. Frohlich JJ, Pritchard PH. The clinical significance of serum high density lipoproteins. *Clin Biochem* 1989; 12: 417-423.
155. Miller NE, Lipoproteins y aterosclerosis: consideraciones epidemiológicas y metabólicas. *CV R and R* 1986 (n esp 1): 8-11.
156. Austin MA. Epidemiologic associations between hipertriglyceridemia and coronary heart disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1988; 14: 137-142.
157. Tverdal A, Foss OP, Leren P, Holme I, Lund-Larsen PG, Bjarveit K. Serum triglycerides as an independent risk factor for death from coronary heart disease in middle-aged norwegian men. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 458-465.
158. Freedman DS, Gruchow HW, Anderson AJ, Rimm AA, Barboriak JJ. Relation of triglyceride levels to coronary artery disease: the Milwaukee Cardiovascular Data Registry. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1118-1130.
159. Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease. The epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 249-259.
160. Sánchez M, Coca A. Hipertensión arterial e hipertrigliceridemia. ¿Asociación casual o manifestaciones de un mismo proceso?. *Hipertensión* 1991; 8: 70-78.
161. Lena Vega G, Grundy SM. Kinetic heterogeneity of low density lipoproteins in primary hipertriglyceridemia. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 395-406.
162. Laws A, King AC, Haskell WL, Reaven GM. Relation of fasting plasma insulin concentration to high density lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in men. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 1636-1642.

163. National Institutes of Health Consensus Development panel on the health implications of obesity. Health implications of obesity: National Institutes of health consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1073-1077.
164. Barrett-Connor EL. Obesity, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1985; 103 (6 pt2): 1010-1019.
165. Bloom E, Reed D, Yano K, Maclean C. Does obesity protect hypertensives against cardiovascular disease? *JAMA* 1986; 256: 2972-2975.
166. Donahue RP, Bloom E, Abbott RD, Redd DM, Yano K. Central obesity and coronary heart disease in women. *Lancet* 1987; I: 821-824.
167. Elliott P, Shipley MJ, Jarrett RJ. Obesity and hypertension. *Lancet* 1988; I: 995.
168. Mason JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-889.
169. Borkan GA, Sparrow D, Wisniewski C, Vokonas PS. Body weight and coronary disease risk: patterns of risk factor change associated with long-term weight change. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 410-419.
170. Seidell JC, Cigolini M, Charzewska J, et al. Indicators of fat distribution, serum lipids, and blood pressure in european women born in 1948. The European Fat Distribution Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 53-65.
171. Feinleib M. Epidemiology of obesity in relation to health hazards. *Ann Intern Med* 1985; 103(6 pt2): 1019-1024.
172. Reichley KB, Mueller WH, Haris CL, et al. Centralized obesity and cardiovascular disease risk in mexican americans. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 573-586.
173. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, et al. Adiposity, Fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110: 867-872.
174. Dyer AR, Elliot P, Shipley M, for the Intersalt Cooperative Research Group. Body mass index versus heght and weight in relation to blood pressure. Findings for the 10.079 persons in the intersalt study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 589-596.
175. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry ChP. Precursors of essential hypertension. The role of body fat distribution pattern. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 43-53.
176. Aranda Lara P. Distribución corporal del tejido adiposo y tensión arterial. *Hipertensión* 1992; 9: 47-50.

177. Redón J, Morera M. Obesidad e hipertensión arterial. *Hipertensión* 1990; 7: 80-88.
178. Biosca M, Tovar JL. Obesidad e Hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 358-361.
179. Straw WE. Obesidad y enfermedad arterial coronaria. ¿Una relación causal? *CV R and R* 1988; 490-492.
180. Berns MAM, de Vries JHM, Katan MB. Increase in body fatness as a major determinant of changes in serum total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol in young men over a 10-years period. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1109-1122.
181. Jacobsen B, Thelle DS. The Tromso Heart Study: Food habits, serum total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 622-630.
182. Zarco P. ¿Tiene el ejercicio físico un efecto preventivo en la enfermedad cardiovascular? *Rev Clin Esp* 1987; 180: 32-35.
183. Berger M. Sistema cardiovascular y ejercicio. *Cardiovascular reviews and reports* 1986; 7: 343-350.
184. Rowland TW. Ejercicio y aterosclerosis en niños y adolescentes. *CV R and R* 1987; 8: 116-126.
185. Salonen JT, Slater JS, Tuomilehto J, Rauramaa R. Leisure time and occupational physical activity: risk of death from ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 87-94.
186. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612-628.
187. Krauss RM. Exercise, lipoproteins, and coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 1143-1145.
188. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 1988; 319: 1173-1179.
189. Albanes D. Potential for confounding of physical activity risk assessment by body weight and fatness. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 745-746.
190. Pelletier DL, Baker PT. Physical activity and Plasma total - and HDL- cholesterol levels in western somoan men. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 577-585.
191. Schwartz RS. The independent effects of dietary weight loss and aerobic training on high density lipoproteins and apolipoprotein A-I concentrations in obese men. *Metabolism* 1987; 36: 165-171.

192. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic north american men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med* 1988; 319: 1379-1384.
193. Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 481-489.
194. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and mortality in british men: explaining the U-Shaped curve. *Lancet* 1988; II: 1267-1273.
195. Scragg R, Stewart A, Jackson R, Bengtsson R. Alcohol and exercise in myocardial infarction and sudden coronary death in men and women. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 77-85.
196. Suhonen O, Aromaa A, Reunanen A, Knekt P. Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged finnish men. *Acta Med Scand* 1987; 221: 335-341.
197. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988; 319: 267-273.
198. Gill JS, Zyzanski AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med* 1986; 315: 1041-1046.
199. Brenner T. The Tromso Heart Study: alcoholic beverages and coronary risk factors. *J Epidemiol Comm Health* 1986; 40: 249-256.
200. Andrade RJ, Escolar JL, Aguado F, Valdivieso P, González P. Influencia de diversos grados de consumo de alcohol sobre las lipoproteínas y apolipoproteínas plasmáticas. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 169-172.
201. Gomo ZAR. The effect of age, sex alcohol consumption and cigarette smoking on serum concentrations of lipids and apolipoproteins in zimbabwean blacks. *Atherosclerosis* 1986; 61: 149-154.
202. Frimpong NA, Lapp JA. Effects of moderate alcohol intake in fixed or variable amounts on concentration of serum lipids and liver enzymes in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 987-991.
203. Taskinen MR, Nikkila EA, Valimaki MV, et al. Alcohol induced changes in serum lipoproteins and in their metabolism. *Am Heart J* 1987; 113: 458-464.
204. Weissfeld JL, Johnson EM, Brock BM, Hawthorne BM. Sex and age interactions in the association between alcohol and blood pressure. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 559-569.

205. Elliott P, Fehily AM, Sweetram PM, Yarnell JWG. Diet, alcohol, body mass and social factors in relation to blood pressure: the Caerphilly Heart Study. *J Epidemiol Comm Health* 1987; 41: 37-43.
206. MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hipertension* 1987; 9: 111-121.
207. Otero MS, Merino J, Carrato A, et al. Relación entre alcoholismo crónico y tensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 442-446.
208. Gimeno Ortiz A, Jiménez Romano R. Influencia de algunos factores ambientales en la epidemiología de la hipertensión esencial. *Rev Clin Esp* 1989; 184: 135-138.
209. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; I: 647-651.
210. Ladero Quesada JM. El café ¿sustancia de abuso y factor de riesgo? *An Med Intern (Madrid)* 1988; 5: 203-205.
211. Myers MG. Caffeine and cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med* 1991; 114: 147-150.
212. Lacroix AZ, Mead LA, Liang KY, Thomas CB, Pearson TA. Coffee consumption and the incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 977-982.
213. Legrady D, Dyer AR, Shekele RB, et al. Coffee consumption and mortality in the Chicago Western Electric Company study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 803-812.
214. Rosenberg L, Palmer JR, Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Coffee drinking and nonfatal myocardial infarction in men under 55 years of age. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 570-578.
215. La Vecchia C, Gentile A, Negri E, Parazzini F, Franceschi S. Coffee consumption and myocardial infarction in women. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 481-485.
216. Tuomilehto J, Tansikanen A, Pietinen P. et al. Coffee consumption is correlated with serum cholesterol in middle-aged finnish men and women. *J Epidemiol Community health* 1987; 41; 3: 237-242.
217. Davis BR, Curb JD, Borhani NO, Prineas RJ, Molteni A for the Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Coffee consumption and serum cholesterol in the Hypertension Detection and Follow-up program. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 124-136.
218. Haffner SM, Knapp JA, Stern MP, Hazuda HP, Rosenthal M, Franco LJ. Coffee consumption, diet and lipids. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 1-12.

219. Curb JD, Reed DM, Kautz JA, Yano K. Coffee, caffeine, and serum cholesterol in Japanese men in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 648-655.
220. Solvoll K, Selmer R, Loken EB, Foss OP, Trygg K. Coffee, dietary habits, and serum cholesterol among men and women 35-49 years of age. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1277-1288.
221. Thelle DS, Heyden S, Fodor JG. Coffee and cholesterol in epidemiological and experimental studies. *Atherosclerosis* 1987; 67: 97-103.
222. Bak AAA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *N Engl J Med* 1989; 321: 1432-1437.
223. Dusseldorp MV, Katan MB, Demacker PNM. Effect of decaffeinated versus regular coffee on serum lipoproteins. A 12-week double-blind trial. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 33-40.
224. Lipovetsky BM, Konstantinov VO, Ilina GN, Plavinskaya SI, Khoptyar VP, Shestov DB. Variants of the course of ischaemic heart disease, its incidence and the level of main risk factors. Results of a two-stage screening trial in a male population. *Cor Vasa* 1989; 31 (2): 90-97.
225. Samuelsson D, Wihelmsen L, Andersson OK, Pennert K, Berglund G. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. Results from the Primary Prevention Trial in Göteborg, Sweden. *JAMA* 1987; 258: 1768-1776.
226. Working Group on management of patients with hypertension and high blood cholesterol. National Education Programs working group report on the management of patients with hypertension and high blood cholesterol. *Ann Int Med* 1991; 114: 224-237.
227. Báguena Gómez JC, Abellán Alemán J, Merino Sánchez J. Tratamiento de la hipertensión arterial en la región de Murcia. Análisis de su evolución de 1981 a 1986. Datos del estudio epidemiológico longitudinal. Murcia HTA/81. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 764-768.
228. Littenberg B, Garber AM, Sox HC. Screening for hypertension. *Ann Intern Med* 1990; 112: 192-202.
229. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Services. Public Health Service National Institutes of Health. NIH Publication N° 88-1088. 1988.
230. Roccella EJ, Bowler AE, Horan M. Epidemiologic considerations in defining hypertension. *Med Clin North Am* 1987; 71 (5): 785-801.
231. Grundy SM. Multifactorial etiology of hypercholesterolemia.

Implications for prevention of coronary heart disease. Arteriosclerosis and Thrombosis 1991; 11: 1619-1635.

232. Alpers DA, Clouse RE, Stenson WF. Manual of Nutritional therapeutics. A little Brown 1983.

233. Cía P, Martínez Rodes P, Poncel A et al. Prevalencia de la hipertensión arterial en Aragón. Hipertensión 1990; 7: 22-27.

234. Moreno S, Ramírez P, Abellán J, Merino J. El diagnóstico, la educación sanitaria y el grado de control de los hipertensos adultos de la región de Murcia. Med Clin (Barc) 1984; 83: 101-105.

235. Grupo Sanitario Gibralfaro . Estudio epidemiológico sobre factores de riesgo vascular en la población adulta de la provincia de Málaga. Lara PA, Aranda Lara PA eds. 1988 Málaga.

236. Plans P, Tesserras R, Pardell H, Salleras L. Epidemiología de la hipertensión arterial en la población adulta de Cataluña. Med Clin (Barc) 1992; 98: 369-372.

237. Torner M, Pardell H, Martínez Amerós A, et al. Prevalencia de hipertensión arterial en la población rural de Cataluña. Rev Clin Esp. 1989; 185: 253-256.

238. Armario García P, Hernández del Rey R, Gasolle Roso, JM, et al. Prevalencia de hipertensión arterial en L'Hospitalet de Llobregat. Evolución de la tasa de control entre 1981 y 1987. Med Clin (Barc). 1990; 94: 570-575.

239. Martínez A, del Moral A, Gabilondo L, Pérez MJ, Carrasco JL, Lardinois R y el Grupo Navarro de Trabajo sobre la Hipertensión. Hipertensión (I). Epidemiología. Estudio de Navarra. Medicine 1987; 47: 375-383.

240. Dorta J, Pérez H, Batista J et al. La hipertensión arterial en la isla de Tenerife (I). Frecuencia. Med Clin (Barc). 1979; 73: 424-428.

241. Fiebach NH, Hebert PC, Stempfner MJ, et al. A prospective study of high blood pressure and cardiovascular disease in women. Am J Epidemiol. 1989; 130: 646-654.

242. Stern MP, Gaskill SP, Allen CR, Garza V, González JL, Waldrop RH. Cardiovascular risk factors in mexican-americans in Laredo, Texas. (II). Prevalence and control of hypertension. Am J Epidemiol 1981; 113: 556-562.

243. Van Loo JM, Peer PG, Thien TA. Twenty five minutes between blood pressure readings: The influence of prevalence rates of isolated systolic hypertension. J Hypertension 1986; 4: 631-635.

244. Sonkodi S, Varró V, Mohácsi G, et al. Hypertensión screening in a hungarian town. Journal of Human Hypertension. 1989; 3: 105-110.

245. Epidemiological and demographic considerations. Hypertension in underdeveloped countries. *Drugs* 1986; 31 (4): 23-28.
246. Lang T, Pariente P, Salem G, Tap D. Social, professional conditions and arterial hypertension: an epidemiological study in Dakar, Senegal. *J Hypertension* 1988; 6: 271-276.
247. Bovet P, Shamlaye C, Kitua A, Riesen WF, Paccaud F, Darroli R. High prevalence of cardiovascular risk factors in the Scheychelles (Indian Ocean). *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 1730-1736.
248. Community control of cardiovascular diseases. The North Karelia Project. National Public Health Laboratory of Finland by the World Health Organization. Regional Office for Europe. Copenhagen 1981.
249. M'Buyamba-Kabangu JR, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Ditu MS, Tshiani KA, Amery A. Epidemiological study of blood pressure and hypertension in a sample of urban Bantu of Zaire. *J Hypertension* 1986; 4: 485-491.
250. Aranda Lara P, Aranda Lara JM, López de Novales E. Hipertensión arterial e hipercolesterolemia: interrelaciones etiopatogénicas. *Hipertensión* 1990; 7: 135-142.
251. Castro Beiras A. Estudios epidemiológicos de factores de riesgo cardiovascular en Galicia. *Drugs of Today* 1988; 24 (supl 1): 31-32.
252. Iriarte JA. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo lipídicos y prevalencia de la enfermedad vascular periférica en la Comunidad Autónoma Vasca (varones de 25-64 años). *Drugs of Today* 1988; 24 (supl 1): 33-39.
253. Segura Fragoso A, de Mateo Ontañón S, Gutiérrez Delgado J. Lípidos sanguíneos en la población rural de Talavera (Castilla-La Mancha). *Rev Clin Esp* 1987; 180: 8-11.
254. Tomás Abadal Ll. Estudio prospectivo sobre cardiopatía coronaria de Manresa: 15 años de seguimiento. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 4-7.
255. Cabrera Forneiro L, Moreiras Tuni O. Calidad nutricional de la ingesta de grasa de la población española. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 400-404.
256. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Walw CJ, Thomson AG. British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *British Med J*. 1981; 283: 179-186.
257. Mouloupoulos SD, Adamopoulos PN, Diamantopoulos EI, Nanas SN, Anthopoulos LN, Iliadi-Alexandrou M. Coronary heart disease factors in a random sample of athenian adults. The Athens Study. *Am J Epidemiol*. 1987; 126: 889-892.

258. Kromhout D, Nissinen A, Menotti A, Bloemberg B, Perkanen J, Giampaoli S. Total and HDL cholesterol and their correlates in elderly men in Finland, Italy and the Netherlands. *Am J Epidemiol.* 1990; 131: 855-863.
259. Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, Luepker RV, Blackburn H. Continued decline in cardiovascular disease risk factors: Results of the Minnesota Heart Survey, 1980-1982 and 1985-1987. *Am J Epidemiol.* 1990; 132: 489-500.
260. Mitchell BD, Stern MP, Haffner SM, Hazuda HP, Patterson JK. Risk factors for cardiovascular mortality in mexican americans and non-hispanic whites. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 423-433.
261. Rubio MJ, Tolosa-latour M, Bellod P, Mariño M, de Oya M. Lipidemia en relación a la edad. *An Med Intern (Madrid)* 1988; 5: 435-438.
262. Salleras L, Pardell H, Villabí JR, Vaqué J. Epidemiología del tabaquismo en la población adulta de Catalunya. I. Prevalencia del hábito. *Med Clin (Barc)* 1985; 85:525-528.
263. Martínez a, Izquierdo R, Balanzategui I. Hipertensión, obesidad, consumo de alcohol, tabaco y cafeína frente a las enfermedades cardiovasculares en la Comunidad Foral de Navarra. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 25-31.
264. Huhtasaari F, Asplund K, Wester PO. Cardiovascular risk factors in the Northern Sweden MONICA Study. *Acta Med Scand* 1988; 224: 99-108.
265. Nebot Adell M, Soler Villa M. Revisión de la efectividad del consejo médico para dejar de fumar en atención primaria. *Rev Clin Esp* 1989;184: 260-264.
266. Nebot M, Soler M, Martín C, Binulés M, Oller M, Sala E, Cabezas C. Efectividad del consejo médico para dejar de fumar: evaluación del impacto al año de la intervención. *Rev Clin Esp* 1989; 184: 201-205.
267. Rookus MA, Devrenberg P, Van SonsBeek JLA. Obesity in North America and the Netherlands. *Lancet* 1986; I: 100-101.
268. Armario P, Hernández del Rey R, Gasulla R, Pardell H. Obesidad e hipertensión arterial. Estudio transversal de prevalencia en la población de L'Hospitalet de Llobregat. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 223-228.
269. Oliver MF. Cigarette smoking, polyunsaturated fats, linoleic acid, and coronary heart disease. *Lancet* 1989; I: 1241-1243.
270. Fehily AM, Elwood PC, Yarnell JWG. Cigarettes and heart disease (letter). *Lancet* 1989; II: 114-115.

271. Hellerstedt WL, Jeffery RW, Murray DM. The association between alcohol intake and adiposity in the general population. Am J Epidemiol 1990; 132: 594-611.

TABLAS

Tabla 1.- Tamaño muestral y porcentaje de la población estudiada, estratificada por grupos de edad y sexo.

EDAD (AÑOS)	VARONES		MUJERES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
20-29	60	23.43	69	26.95	129	24.29
30-39	46	17.96	52	20.31	98	18.45
40-49	41	16.01	45	17.57	86	16.19
50-59	48	18.75	55	21.49	103	19.39
60-69	35	13.67	30	11.71	65	12.24
70-79	21	8.20	18	7.03	39	7.34
>80	5	1.95	6	2.34	11	2.07
TOTAL	256	48.21	275	51.78	531	100.0

Tabla 2. Valores medios antropométricos globales y por sexos.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
PESO (kg)	73.55	13.73	77.11	12.99	70.22	13.59
TALLA (m)	1.62	0.15	1.68	0.12	1.56	0.15
I.M.C. (kg/m²)	27.58	5.06	26.81	4.33	28.29	5.57

Tabla 3. Valores medios y desviación estándar de peso, talla e IMC por decenios en varones.

AÑOS	PESO		TALLA		I.M.C.	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
20-29	71.58	12.80	1.70	0.06	24.57	3.88
30-39	78.73	13.95	1.71	0.06	26.73	4.74
40-49	81.29	9.31	1.69	0.07	28.42	2.81
50-59	77.66	13.94	1.68	0.06	27.32	4.48
60-69	82.30	13.69	1.69	0.05	28.70	4.79
70-79	71.83	7.51	1.67	0.06	25.83	3.37
>80	73.97	5.68	1.29	0.78	27.51	3.16

Tabla 4. Valores medios y desviación estándar de peso, talla e IMC por decenios en mujeres.

AÑOS	PESO		TALLA		I.M.C.	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
20-29	62.33	11.08	1.61	0.05	24.00	4.35
30-39	67.75	13.59	1.57	0.06	27.38	5.44
40-49	74.75	12.00	1.58	0.05	30.00	5.09
50-59	77.07	14.41	1.53	0.22	31.36	5.26
60-69	74.02	12.24	1.56	0.08	30.36	4.49
70-79	70.29	9.82	1.53	0.06	29.98	3.76
>80	67.12	11.73	1.22	0.65	30.26	4.13

Tabla 5. Presiones arteriales y frecuencia cardiaca medias y desviación estándar globales y por sexos

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
TAS (mm Hg)	132.21	22.97	131.15	21.85	133.20	23.98
TAD (mm Hg)	83.91	12.97	83.02	11.78	84.74	13.97
F. CARDIACA (lat/min)	77.48	11.79	75.59	11.43	79.22	11.86

Tabla 6. Presiones arteriales medias y desviación estándar por decenios en varones y mujeres.

AÑOS	VARONES				MUJERES			
	TA SISTOLICA		TA DIASTOLICA		TA SISTOLICA		TA DIASTOLICA	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx	media	Sx
20-29	122.08	19.64	79.00	11.70	116.23	12.98	74.63	8.92
30-39	126.08	16.69	81.84	10.81	121.82	17.34	81.44	13.66
40-49	128.04	18.87	83.26	12.15	133.43	19.01	85.00	11.76
50-59	135.20	23.87	85.27	12.00	145.01	24.39	90.54	13.00
60-69	145.28	21.99	88.00	12.01	152.16	24.23	97.16	14.18
70-79	138.85	24.01	83.42	9.10	156.66	20.29	92.83	10.27
>80	142.00	17.88	82.00	13.03	151.66	17.22	88.33	7.52

Tabla 7. Valores medios y desviación estándar de lípidos y fracciones lipoproteicas global y por sexos.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
Colesterol (mg/dl)	206.96	52.47	203.60	52.20	210.12	52.63
HDL-colesterol (mg/dl)	41.32	14.51	40.54	15.84	42.07	13.10
LDL-colesterol (mg/dl)	139.75	44.28	134.85	41.96	144.44	45.99
Trigliceridos (mg/dl)	132.45	120.90	146.63	148.66	119.05	85.03
Colesterol/HDL (mg/dl)	5.57	2.57	5.64	2.64	5.50	2.50

Tabla 8. Valores medios y desviación estándar de colesterol total por decenios en varones y mujeres.

AÑOS	VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx
20-29	177.39	47.04	180.50	47.66
30-39	209.14	42.25	194.40	44.42
40-49	225.77	66.70	202.07	39.20
50-59	207.93	46.54	237.89	43.95
60-69	203.91	45.81	241.82	59.74
70-79	211.20	54.43	233.72	54.86
>80	201.40	39.33	221.50	46.26

Tabla 9. Valores medios y desviación estándar de HDL-colesterol por decenios en varones y mujeres.

AÑOS	VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx
20-29	40.57	13.32	43.10	15.59
30-39	43.60	26.61	42.23	10.58
40-49	38.03	13.50	41.67	13.27
50-59	42.19	12.50	42.71	10.39
60-69	39.76	10.78	42.02	15.71
70-79	39.71	11.31	42.21	9.20
>80	28.60	7.57	26.70	11.57

Tabla 10. Valores medios y desviación estándar de LDL-colesterol por decenios en varones y mujeres.

AÑOS	VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx
20-29	116.20	40.74	121.01	46.21
30-39	134.77	43.61	131.15	38.66
40-49	145.84	36.07	136.31	32.14
50-59	141.17	41.02	165.79	32.38
60-69	137.90	40.26	176.12	51.89
70-79	143.38	47.35	163.07	53.73
>80	143.35	38.93	169.83	38.64

Tabla 11. Valores medios y desviación estándar de Triglicéridos por decenios en varones y mujeres.

AÑOS	VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx
20-29	117.83	95.90	81.95	43.80
30-39	153.51	186.30	105.06	55.43
40-49	219.175	262.71	127.35	94.93
50-59	129.08	69.15	149.41	126.71
60-69	128.22	75.11	137.24	63.19
70-79	140.50	58.83	144.72	70.38
>80	147.20	32.04	124.83	40.81

Tabla 12. Valores medios y desviación estándar de la fracción colesterol/HDL por decenios en varones y mujeres.

AÑOS	VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx
20-29	4.85	1.88	4.59	1.90
30-39	5.50	2.03	4.87	1.64
40-49	7.03	4.35	5.44	2.20
50-59	5.38	1.98	5.84	1.51
60-69	5.47	1.81	7.06	4.47
70-79	5.79	2.69	5.75	1.72
>80	7.58	2.95	9.44	3.93

Tabla 13. Prevalencia de HTA global según categorías

	n	%
Prevalencia de HTA global según criterio TA>140/90	169	31.8
Prevalencia de HTA global según criterio TA>160/95	149	28.1
Prevalencia de HTA sistólica límite aislada	33	10.5
Prevalencia de HTA sistólica aislada	3	1.0

Tabla 14. Prevalencia de HTA por grupos de edad y sexo según el criterio de la OMS (TAS>160 y/ó TAD>95 mm Hg).

AÑOS	VARONES		MUJERES	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
20-29	6	10.0	1	1.4
30-39	6	13.0	9	17.3
40-49	8	19.5	12	26.7
50-59	11	22.9	32	58.2
60-69	13	37.1	22	73.3
70-79	11	52.4	12	66.7
>80	1	20.0	5	83.3
GLOBAL	56	21.9	93	33.8

Tabla 15. Prevalencia de HTA por grupos de edad y sexo según el criterio TAS>140 y/ó TAD>90.

AÑOS	VARONES		MUJERES	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
20-29	6	10.0	1	1.4
30-39	8	17.4	9	17.3
40-49	12	29.3	14	31.1
50-59	14	29.2	32	58.2
60-69	18	51.4	22	73.3
70-79	11	52.4	15	83.3
>80	1	20.0	6	100.0
GLOBAL	70	27.7	99	36.0

Tabla 16. Prevalencia de HTA según gravedad, global y por sexos.

GRAVEDAD	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LEVE	119	70.4	50	71.4	69	69.7
MODERADA	26	15.4	10	14.3	16	16.2
GRAVE	8	4.7	2	2.9	6	6.1

Tabla 17. Prevalencia de HTA según gravedad por grupos de edad y sexo.

GRAVEDAD	VARONES				MUJERES			
	<45 años		>45 años		<45 años		>45 años	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LEVE	18	81.8	32	66.7	13	86.7	56	66.7
MODERADA	1	4.5	9	18.8	1	6.7	15	17.9
GRAVE	1	4.5	1	2.1	1	6.7	5	6.0

Tabla 18. Prevalencia de HTA según nivel de educación global y por decenios.

AÑOS	SIN ESTUDIOS		PRIMARIA		SECUNDARIA		SUPERIORES	
	n	%	n	%	n	%	n	%
20-29	3	30.0	4	5.3	0	0.0	0	0.0
30-39	9	47.4	6	9.7	1	6.7	1	50.0
40-49	11	30.6	15	31.9	0	0.0	0	0.0
50-59	30	43.5	16	48.5	0	0.0	0	0.0
60-69	30	63.8	10	58.5	0	0.0	0	0.0
70-79	21	63.6	5	83.3	0	0.0	0	0.0
>80	21	63.6	5	83.3	0	0.0	0	0.0
global	110	49.1	57	23.7	1	2.3	1	5.0

Tabla 19. Situación de los hipertensos.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%	n	%
HTA conocida	115	68.0	41	58.6	74	74.7
Tto regular	25	14.8	6	8.6	19	19.2
Tto esporádico	66	39.1	20	28.6	46	46.5
Sin trto	78	46.2	44	62.9	34	34.3
Abandono trto	10	5.9	2	2.9	8	8.1

Tabla 20. Número y porcentajes de individuos que conocían su hipertensión en relación a la edad.

	menores de 45 años		mayores de 45 años	
	n	%	n	%
VARONES	13	59.1	28	58.3
MUJERES	6	40.0	68	81.0

Tabla 21. Valores medios antropométricos y bioquímicos en población normotensa e hipertensa, global y por sexos.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	HTA	no HTA	HTA	no HTA	HTA	no HTA
Peso	79.42±0.99	70.72±0.69 (***)	81.65±1.46	75.30±0.94 (***)	77.82±1.33	65.87±0.89 (***)
Talla	1.59±0.15	1.63±0.15 (**)	1.67±0.00	1.69±0.01 NS	1.53±0.01	1.57±0.01 (*)
IMC	30.80±0.36	26.05±0.23 (***)	29.00±0.48	25.96±0.30 (***)	32.09±0.47	26.14±0.37 (***)
Pulso	78.63±0.99	77.01±0.60 NS	78.66±1.69	74.58±0.76 NS	78.61±1.21	79.58±0.90 NS
Colesterol	224.43±3.87	198.73±2.83 (***)	216.20±4.91	198.69±4.22 (*)	230.47±5.61	198.78±3.75 (***)
HDL-colesterol	41.98±1.44	41.07±0.69 NS	42.73±2.79	39.77±0.92 NS	41.40±1.39	42.42±1.03 NS
LDL-colesterol	153.44±3.70	133.37±2.31 (***)	141.45±4.91	132.17±3.26 NS	162.67±5.15	134.64±3.28 (***)
Triglicéridos	148.79±7.14	124.98±7.24 (*)	163.79±14.16	140.35±12.11 NS	137.78±6.58	108.56±7.37 (**)
Colesterol/HDL	6.09±0.22	5.32±0.13 (**)	5.82±0.28	5.56±0.21 NS	6.30±0.34	5.06±0.15 (***)

(***) p<0.001 (***) p<0.001 (***) p<0.001 (**) p<0.01 (*) p<0.05

Tabla 22. Consumo de antihipertensivos global y por sexos.

ANTIHIPERTENSIVOS	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%	n	%
Tiazidas	25	26.6	6	23.0	19	27.9
β -bloqueantes	17	18.1	5	19.2	12	17.6
α -metil dopa	9	9.6	1	3.8	8	11.8
Vasodilatadores	2	2.1	1	3.8	1	1.5
Reserpina	2	2.1	1	3.8	1	1.5
Clortalidona	3	3.1	1	3.8	2	2.9
Antagonistas del Calcio	17	18.1	5	19.2	12	17.6
Inhibidores de la ECA	14	14.8	4	15.4	10	14.7
Asociaciones	5	5.3	2	7.7	3	4.4

Tabla 23. Valores medios de TAS y TAD según la presencia de antecedentes familiares.

ANTECEDENTES FAMILIARES	TAS (mm Hg)	TAD (mm Hg)
Con AF de hipertensión	132.03±1.49	84.13±0.88
Sin AF de hipertensión	124.69±2.00 (**)	80.88±1.15 (*)
Con AF cardiovasculares	138.02±2.39	88.05±1.28
Sin AF cardiovasculares	129.09±1.15 (***)	82.45±0.68 (***)
Con AF cerebrovasculares	138.36±2.59	88.01±1.49
Sin AF cerebrovasculares	129.26±1.14 (***)	82.69±0.66 (***)

(*) p<0.05 (**) p<0.01 (***) p<0.001

Tabla 24. Patología asociada en normotensos e hipertensos.

	HIPERTENSOS		NORMOTENSOS		
	n	%	n	%	
Tabaquismo	29	17.15	136	37.88	(***)
Diabetes	44	26.03	24	6.68	(***)
Hipercolesterolemia	87	53.37	102	30.45	(***)
Hipertrigliceridemia	92	54.76	72	20.11	(***)
Obesidad	92	54.80	72	20.1	(***)

(***) $p < 0.001$

Tabla 25. Prevalencia de hipercolesterolemia global y por sexos.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%	n	%
Normocolesterol.	311	62.2	162	66.7	149	58.0
Riesgo moderado	89	17.8	37	15.2	52	20.2
Riesgo elevado	100	20.0	44	18.1	56	21.8

Tabla 26. Prevalencia de hipercolesterolemia por grupos de edad y sexo.

	VARONES				MUJERES			
	<45 años		>45 años		<45 años		>45 años	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normocolesterol.	84	70.0	78	63.4	108	80.0	41	32.3
Riesgo moderado	17	14.2	20	16.3	15	11.1	37	30.3
Riesgo elevado	19	15.8	25	20.3	12	8.9	44	36.1

Tabla 27. Valores medios antropométricos, tensionales y bioquímicos en población normocolesterolémica e hipercolesterolémica, global y por sexos.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	Normocolesterol.	Hipercolesterol.	Normocolesterol.	Hipercolesterol.	Normocolesterol.	Hipercolesterol.
Peso	72.15±0.81	76.24±0.89 (***)	75.68±1.02	80.91±1.31 (**)	68.33±1.21	72.67±1.10 (**)
Talla	1.63±0.00	1.59±0.01 (**)	1.68±0.01	1.68±0.00 NS	1.58±0.00	1.52±0.02 (**)
IMC	26.67±0.29	29.24±0.31 (***)	26.24±0.34	28.41±0.42 (***)	27.13±0.48	29.88±0.43 (***)
TAS	129.08±1.30	138.31±1.64 (***)	129.79±1.68	134.69±2.61 NS	128.31±2.01	141.02±2.06 (***)
TAD	82.20±0.74	87.33±0.90 (***)	82.27±0.91	85.32±1.36 NS	82.13±1.19	88.84±1.19 (***)
Pulso	76.69±0.64	78.57±0.95 NS	74.05±0.79	78.46±1.53 (**)	79.54±0.96	78.64±1.21 NS
HDL-c	40.88±0.78	42.07±1.17 NS	40.40±1.00	40.90±2.34 NS	41.41±1.22	42.96±1.04 NS
LDL-c	115.43±1.54	179.46±2.79 (***)	115.31±2.18	173.46±4.34 (***)	115.56±2.19	184.04±3.58 (***)
TG	99.54±2.68	186.99±12.65 (***)	108.59±4.07	223.74±25.4 (***)	89.77±3.28	159.43±10.64 (***)
Col/HD L	4.78±0.11	6.86±0.21 (***)	4.79±0.13	7.32±0.37 (***)	4.76±0.18	6.50±0.24 (***)

(***) p<0.001 (**) p<0.01 (*) p<0.05 NS= No Significativo

Tabla 28. Patología asociada en normocolesterolémicos e hipercolesterolémicos.

	NORMOCOLESTEROLEMICOS		HIPERCOLESTEROLEMICOS	
	n	%	n	%
Diabetes	36	11.72	29	15.67 NS
Tabaquismo	110	35.83	49	26.48 (*)
Hipertrigliceri.	14	4.56	74	40.00 (***)
Hipertensión	76	24.6	87	42.2 (***)
Obesidad	77	24.8	79	42.2 (***)

(***) $p < 0.001$ (**) $p < 0.01$ (*) $p < 0.05$ NS= No Significativo

Tabla 29. Prevalencia de hipercolesterolemia en hipertensos tratados y no tratados ($p < 0.01$).

	NORMOCOLESTEROLEMICOS		HIPERCOLESTEROLEMICOS	
	n	%	n	%
HTA no tratados	44	59.5	30	40.5
HTA tratados	32	36.0	57	64.0

Tabla 30. Valores medios antropométricos, tensionales y bioquímicos en población hipertrigliceridémica y normotrigliceridémica, global y por sexos.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	Normotriglic.	Hipertriglic.	Normotriglic.	Hipertriglic.	Normotriglic.	Hipertriglic.
Peso	72.35±0.68	79.59±1.21 (***)	76.02±0.93	81.97±1.54 (**)	69.20±0.92	76.10±1.85 (**)
Talla	1.61±0.00	1.64±0.00 NS	1.68±0.01	1.69±0.00 NS	1.56±0.01	1.57±0.00 NS
IMC	27.23±0.25	29.41±0.41 (***)	26.47±0.31	28.52±0.47 (**)	27.89±0.37	30.72±0.70 (**)
TAS	131.00±1.16	139.71±2.11 (***)	130.16±1.67	135.94±2.51 NS	131.72±1.61	145.27±3.51 (**)
TAD	83.13±0.65	88.66±1.21 (***)	82.17±0.87	87.09±1.46 (**)	83.96±0.94	90.97±2.05 (**)
Pulso	76.93±0.56	79.40±1.54 NS	74.80±0.79	78.07±1.92 NS	78.74±0.77	81.38±2.54 NS
Colesterol	196.34±2.28	257.47±5.28 (***)	190.61±3.09	252.65±7.58 (***)	201.28±3.29	264.44±6.82 (***)
HDL-c	41.91±0.64	38.61±2.17 NS	41.16±0.91	38.42±3.42 NS	42.56±0.91	38.91±1.83 NS
LDL-c	135.41±2.14	160.30±4.88 (***)	130.15±2.84	152.10±6.77 (***)	139.98±3.12	172.60±6.32 (***)
Col/HDL	5.13±0.10	7.66±0.40 (***)	5.06±0.13	7.79±0.54 (***)	5.18±0.14	7.46±0.57 (***)

(***) p<0.001 (**) p<0.01 (*) p<0.05 NS= No Significativo

Tabla 31. Patología asociada a normotriglicéridémicos e hipertriglicéridémicos

	NORMOTRIGLICERIDEMICOS		HIPERTRIGLICERIDEMICOS	
	n	%	n	%
Diabetes	47	11.57	18	20.68 (*)
Hipertensión	122	30.04	41	47.12 (**)
Tabaquismo	131	32.26	28	32.18 NS
Hipercolesterolemia	115	28.32	74	85.06 (***)
Obesidad	117	28.60	39	43.8 (**)

(*) $p < 0.05$ (**) $p < 0.01$ (***) $p < 0.001$

Tabla 32. Prevalencia de hipoalfalipoproteinemia por grupos de edad y sexo.
(global:29.7%)

EDAD	VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%
20-29	19	34.5	18	27.7
30-39	12	29.3	11	25.0
40-49	15	38.5	12	30.0
50-59	10	22.2	11	22.0
60-69	13	38.2	8	28.6
70-79	5	25.0	3	17.6
>80	4	80.0	4	66.7
TOTAL	78	32.6	67	26.8

Tabla 33. Patología asociada a la hipoalfalipoproteinemia.

	HIPO-HDL-c		NO HIPO-HDL-c		
	n	%	n	%	
Hipertensión	41	28.5	113	32.8	NS
Tabaquismo	53	36.6	105	30.6	NS
Hipercolesterol.	48	33.3	137	39.9	NS
Obesidad	42	29.2	108	31.6	NS
Hipertriglicer.	34	23.6	51	14.8	(*)

(*) $p < 0.05$

Tabla 34. Riesgo aterogénico según la relación colesterol total/HDL global y por sexos.

RIESGO ATEROGENICO	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%	n	%
Ninguno	228	46.8	104	43.7	124	49.8
Intermedio (5-6.5)	139	28.5	72	30.3	67	26.9
Elevado (>6.5)	120	22.6	62	26.1	58	23.3

Tabla 35. Consumo de tabaco.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%	n	%
No fuman	365	68.9	129	50.6	236	85.8
<10	53	10.0	37	14.5	16	5.8
11-20	69	13.0	53	20.8	16	5.8
21-40	39	7.4	32	12.5	7	2.5
>40	4	0.8	4	1.6	0	0.0

Tabla 36. Prevalencia de fumadores según grupos de edad global y por sexo.

AÑOS	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%	n	%
20-29	59	45.7	34	56.7	25	36.2
30-39	40	40.8	29	63.0	11	21.2
40-49	21	24.4	20	48.8	1	2.2
50-59	28	27.5	26	55.3	2	3.6
60-69	13	20.0	13	37.1	0	0.0
70-79	3	7.7	3	14.3	0	0.0
>80	1	9.1	1	20.0	0	0.0

Tabla 37. Número y porcentaje de fumadores y no fumadores según nivel de educación ($p < 0.05$).

	Sin estudios		Primaria		Secundaria		Superior	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No fumadores	168	46.0	162	44.4	23	6.3	11	3.0
Fumadores	55	33.3	80	48.5	21	12.7	9	5.5

Tabla 38. Número y porcentaje de fumadores según actividad profesional ($p < 0.001$).

	Directivo		Asalariado		Obrero cualificado		Obrero no cualificado		Ama de casa	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No fumador	4	1.1	23	6.3	21	5.8	164	45.2	149	41.0
Fumador	4	2.4	22	13.4	11	6.7	105	64.0	21	12.8

Tabla 39. Valores medios antropométricos, tensionales y bioquímicos en población fumadora y no fumadora.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	No Fumadores	Fumadores	No Fumadores	Fumadores	No Fumadores	Fumadores
Peso	73.94±0.71	72.61±1.08 NS	78.74±1.08	75.37±1.20 (*)	71.31±0.89	63.68±1.76 (***)
Talla	1.60±0.00	1.67±0.00 (***)	1.68±0.01	1.69±0.00 NS	1.56±0.01	1.59±0.00 NS
IMC	28.37±0.27	25.81±0.31 (***)	27.50±0.40	26.08±0.35 (**)	28.85±0.36	24.97±0.68 (***)
TAS	136.21±1.19	123.33±1.61 (***)	135.16±1.93	126.98±1.88 (**)	136.79±1.52	111.53±2.25 (***)
TAD	86.15±0.67	78.93±0.93 (***)	84.96±1.00	80.98±1.05 (**)	86.81±0.88	72.30±1.55 (***)
Pulso	78.71±0.62	74.80±0.89 (***)	77.54±1.05	73.68±0.97 (**)	79.34±0.77	78.48±2.00 NS
Colesterol	212.45±2.80	195.50±2.80 (***)	209.00±4.89	198.65±4.57 NS	214.33±3.40	185.10±9.57 (**)
HDL-c	41.27±0.69	41.39±1.42 NS	38.70±0.94	42.28±1.79 NS	42.69±0.93	38.49±1.53 NS
LDL-c	144.61±2.32	129.99±3.75 (***)	139.53±3.70	130.76±3.96 NS	147.40±2.95	127.47±9.52 (*)
Triglicéridos	135.37±7.19	126.19±7.26 NS	158.09±16.99	135.44±8.98 NS	122.97±6.00	95.70±8.28 NS
Col/HDL	5.68±0.14	5.35±0.19 NS	5.89±0.25	5.42±0.22 NS	5.56±0.17	5.12±0.36 NS

(***) p<0.001

(**) p<0.01

(*) p<0.05

NS= No Significativo

Tabla 40. Patología asociada al consumo de tabaco.

	NO FUMADORES		FUMADORES	
	n	%	n	%
Diabetes	53	14.68	15	9.31 NS
Hipertensión	140	38.78	29	18.01 (***)
Hipercolesterolemia	140	38.8	49	30.43 (*)
Obesidad	137	37.8	27	16.4 (***)
Hipertriglicerid.	61	17.9	28	17.6 NS

Tabla 41. Prevalencia de obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) por grupos de edad y sexo.
(Prevalencia global:31.1%)

	VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%
20-29	2	3.3	8	11.6
30-39	11	23.9	13	25.0
40-49	11	26.8	22	48.9
50-59	17	35.4	31	57.4
60-69	15	42.9	19	63.3
70-79	3	14.3	9	50.0
>80	1	25.0	3	60.0
TOTAL	60	23.5	105	38.5

Tabla 42. Valores medios antropométricos, tensionales y bioquímicos en población obesa y no obesa, global y por sexos.

	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	Obeso	No obeso	Obeso	No obeso	Obeso	No obeso
Peso	85.90±0.86	67.93±0.56 (***)	91.30±1.30	72.74±0.74 (***)	82.81±1.03	62.35±0.64 (***)
Talla	1.59±0.00	1.65±0.00 (***)	1.67±0.00	1.70±0.00 NS	1.55±0.00	1.58±0.00 (***)
TAS	144.06±1.75	126.76±1.11 (***)	141.58±3.09	127.90±1.44 (***)	145.49±2.11	125.45±1.71 (***)
TAD	91.09±0.98	80.70±0.62 (***)	88.56±1.50	81.33±0.81 (***)	92.55±1.26	79.97±0.95 (***)
Pulso	78.32±0.89	77.09±0.64 NS	78.54±1.43	74.62±0.83 NS	78.19±1.14	79.90±0.94 NS
Colesterol	221.91±3.91	200.00±2.86 (***)	215.38±5.81	199.93±3.99 (*)	225.88±5.19	200.09±4.09 (***)
HDL-c	41.99±1.17	41.07±0.79 NS	39.62±1.61	40.83±1.25 NS	43.44±1.60	41.35±0.90 NS
LDL-c	150.82±3.71	134.66±2.34 (***)	142.76±5.60	132.46±3.11 NS	155.82±4.86	137.21±3.55 (**)
TG	153.44±9.22	123.00±6.65 (**)	179.55±21.78	136.33±10.47 NS	137.83±6.54	107.49±7.50 (**)
Col/HDL	5.96±0.22	5.37±0.13 (*)	6.09±2.45	5.51±0.20 NS	5.88±0.30	5.21±0.16 (*)

(***) p<0.001 (**) p<0.01 (*) p<0.05 NS= No Significativo

Tabla 43. Patología asociada en obesos y no obesos.

	OBESOS		NO OBESOS	
	n	%	n	%
Diabetes	37	22.56	31	8.70 (***)
Hipertensión	92	56.09	76	21.34 (***)
Tabaquismo	27	14.46	138	38.76 (***)
Hipertriglicer.	39	23.78	50	14.04 (***)
Hipercolesterol.	79	50.6	108	31.7 (***)

Tabla 44. Relación entre obesidad y actividad física profesional ($p < 0.001$).

	Ninguna		Ligera		Moderada		Dura	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Obesos	48	29.1	81	49.1	30	18.2	6	3.6
No obesos	126	34.7	105	28.9	97	26.7	35	9.6

Tabla 45. Consumo medio de alcohol (gr/día) global, por sexos y decenios.

AÑOS	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
20-29	14.66	38.53	25.91	53.29	5.05	12.11
30-39	15.60	28.37	30.27	35.92	2.90	6.91
40-49	14.18	38.93	27.01	53.64	2.78	7.79
50-59	13.02	35.16	25.98	48.42	1.75	4.38
60-69	14.85	42.12	26.48	54.79	1.28	6.42
70-79	5.07	10.68	6.04	9.77	3.94	11.84
>80	1.50	3.43	0.51	1.14	2.32	4.56
TOTAL	13.48	34.91	24.79	47.13	3.07	8.61

Tabla 46. Número y porcentaje de las categorías de bebedor, global y por sexos.

CATEGORIA	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	n		n		n	
No bebedor	288	54.8	96	18.3	192	36.5
Moderado	211	40.1	130	24.7	81	15.4
Gran bebedor	27	5.1	26	4.9	1	0.2

Tabla 47. Valores medios y desviación estándar de TAS según las categorías de bebedor, global y por sexos

CATEGORIAS	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
No bebedor	134.99	23.39	135.73	24.23	134.61	23.18
Moderado	127.15	22.66	126.42	18.87	128.33	27.78
Gran bebedor	137.03	22.15	137.69	22.32	120.00	0.0

Tabla 48. Valores medios y desviación estándar de TAD según las categorías de bebedor, global y por sexos

CATEGORIAS	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
No bebedor	84.75	13.51	83.80	12.59	85.24	13.96
Moderado	82.29	11.89	81.56	10.42	83.45	13.93
Gran bebedor	86.66	14.14	87.11	14.22	75.00	0.0

Tabla 49. Valores medios y desviación estándar de Colesterol total según las categorías de bebedor, global y por sexos.

CATEGORIAS	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
No bebedor	210.04	52.30	200.13	56.78	215.13	49.24
Moderado	204.25	50.76	207.67	44.62	198.81	59.14
Gran bebedor	208.42	55.12	208.56	56.26	205.00	0.0

Tabla 50. Valores medios y desviación estándar de HDL según las categorías de bebedor, global y por sexos.

CATEGORIAS	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
No bebedor	40.24	12.87	36.80	11.56	42.06	13.19
Moderado	42.48	12.63	42.69	12.42	42.15	13.04
Gran bebedor	43.55	32.75	43.86	33.39	36.00	0.0

Tabla 51. Valores medios y desviación estándar de Triglicéridos según las categorías de bebedor, global y por sexos.

CATEGORIAS	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
No bebedor	135.95	131.77	148.87	182.88	129.24	94.95
Moderado	121.64	98.63	137.77	117.02	95.96	49.24
Gran bebedor	178.57	152.30	180.84	154.99	122.00	0.0

Tabla 52. Patología asociada a las distintas categorías de bebedor, global.

	NO BEBEDOR		MODERADO		GRAN BEBEDOR	
	n	%	n	%	n	%
Hipertensos	97	64.2	45	29.8	9	6.0
Normotensos	190	50.8	166	44.4	18	4.8
Hipercolest.	102	56.7	69	38.3	9	5.0
Normocolest.	169	53.8	128	40.8	17	5.4

Tabla 53. Asociación entre fumador y categorías de bebedor ($p < 0.001$).

	NO BEBEDOR		MODERADO		GRAN BEBEDOR	
	n	%	n	%	n	%
NO FUMADOR	230	63.7	126	34.9	5	1.4
FUMADOR	58	35.2	85	51.5	22	13.3

Tabla 54. Consumo de café (tazas/día), global y por sexos.

Tazas/ día	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%	n	%
Ninguna	107	20.2	45	17.7	62	22.5
1-3	298	56.3	143	56.3	155	56.4
4-7	110	20.7	55	21.7	55	20.0
>7	14	2.6	11	4.3	3	1.1

Tabla 55. Valores medios y desviación estándar de TAS y TAD según el consumo de café, global y por sexos.

Tazas/ día	TAS		TAD	
	media	Sx	media	Sx
Ninguna	137.25	25.13	84.92	13.54
1-3	132.36	23.38	84.40	12.88
4-7	125.37	18.79	81.36	12.07
>7	138.92	32.11	86.42	16.34

Tabla 56. Valores medios y desviación estándar de colesterol total según el consumo de café (tazas/día), global y por sexos.

Tazas/ día	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
Ninguna	211.00	55.99	207.75	48.22	213.25	61.11
1-3	209.95	52.86	207.91	54.94	211.88	50.94
4-7	199.80	45.72	197.45	43.35	202.15	48.28
>7	198.00	38.78	195.63	42.77	206.66	22.03

Tabla 57. Valores medios y desviación estándar de HDL-c según el consumo de café (tazas/día), global y por sexos.

Tazas/ día	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	media	Sx	media	Sx	media	Sx
Ninguna	41.87	13.80	39.91	14.82	43.32	12.95
1-3	40.89	11.63	39.97	11.74	41.76	11.51
4-7	42.58	20.99	43.07	24.41	42.08	17.03
>7	35.91	9.38	36.98	10.41	32.00	1.00

Tabla 58. Valores medios y desviación estándar de triglicéridos según el consumo de café (tazas/día), global y por sexos.

Tazas/ día	GLOBAL	
	media	Sx
Ninguna	129.90	101.22
1-3	134.65	132.49
4-7	131.57	114.99
>7	119.92	39.79

Tabla 59. Patología asociada al consumo de café.

	Ninguna		1-3 tazas/día		4-7 tazas/día		>7 tazas/día	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hipertenso	41	26.6	87	56.5	21	13.6	5	3.2
Normotenso	66	17.6	210	56.1	86	23.8	9	2.4
Hipercolester.	38	21.0	103	56.9	35	19.3	5	2.8
Normocolester.	62	19.7	173	54.9	71	22.5	9	2.9

Tabla 60. Asociación entre el hábito de fumar cigarrillos y el consumo de café (p<0.001)

	Ninguna		1-3 tazas/día		4-7 tazas/día		>7 Tazas/día	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No fumadores	84	23.0	211	57.8	65	17.8	5	1.4
Fumadores	23	14.0	87	53.0	45	27.4	9	5.5

Tabla 61. Proporción de la muestra global y por sexos con 1 ó más factores de riesgo principales simultáneamente.

NUMERO DE FACTORES DE RIESGO	GLOBAL		VARONES		MUJERES	
	n	%	n	%	n	%
Ninguno	136	27.4	53	22.0	83	32.4
Uno	226	45.5	117	48.5	109	42.6
Dos	120	24.1	58	24.1	62	24.2
Tres	15	3.0	13	5.4	2	0.8