



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Y DE LA
ACTIVIDAD FÍSICA Y DEL DEPORTE

Departamento de Ciencias de la Salud

Agregación familiar del riesgo cardiovascular. Estudio
realizado en familiares de primer y segundo grado de
pacientes con infarto agudo de miocardio.

María Dolores Blanco Blanco

Directores:

Dr. José Abellán Alemán

Dra. Isabel Tovar Zapata

Dr. Pedro Martínez Hernández

Murcia, Mayo de 2012

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. D. José Abellán Alemán, D^a Isabel Tovar Zapata y D. Pedro Martínez Hernández, por aceptarme como doctoranda sin conocerme, y por haber confiado en mí en la realización de este proyecto. Quiero agradecer su apoyo y consejos.

Mi especial agradecimiento al Dr. D. Serafín Balanza Galindo, por su dedicación, su tiempo, su estadística, sus consejos y por prestarme ayuda en todo el proceso de la Tesis.

A mis compañeros de profesión, por su ayuda en la realización de este trabajo, y su comprensión en los malos momentos.

A los Sres. Martínez y Nicolás, delagados de Izasa y Siemens, respectivamente, por el apoyo material y técnico para la realización de las determinaciones analíticas.

Al personal Técnico y de Enfermería de los Servicios de Medicina Interna, Banco de Sangre y Laboratorio, por su colaboración y ayuda en la realización de extracciones, recogida de datos, ejecución técnica, etc.

Al Servicio de Documentación Clínica, por su ayuda y colaboración en la búsqueda de historias clínicas.

A los Dres. Prieto Valiente y Pérez Garrido, por realizar la revisión estadística de los resultados.

Al resto de compañeros y amigos que me han ayudado en los momentos más difíciles, contribuyendo a la realización de esta Tesis.

Agradecer a mi familia su cariño y apoyo, porque gracias a los cuales hoy puedo estar presentando este trabajo.

Somos lo que hacemos día a día. De modo que la excelencia no es un acto sino un hábito.

Aristóteles

DEDICATORIA

A mis padres

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	21
ÍNDICE DE TABLAS	25
SIGLAS Y ABREVIATURAS	31
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	37
1. INTRODUCCIÓN	39
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	39
1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	45
1.2.1. Factores de riesgo no modificables	46
1.2.1.1. Edad y sexo	46
1.2.1.2. Raza	47
1.2.1.3. Genéticos	47
1.2.2. Factores de riesgo modificables mayores	47
1.2.2.1. Hipertensión arterial	47
1.2.2.2. Diabetes mellitus	49
1.2.2.3. Dislipemia	51
Colesterol total y cLDL	51
Colesterol HDL	52
Triglicéridos	52
Lipoproteína (a)	53
1.2.2.4. Obesidad	54
1.2.2.5. Sedentarismo	55
1.2.2.6. Tabaquismo	55
1.2.3. Factores de riesgo modificables menores.....	57

1.3. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	57
1.3.1. Aterosclerosis	57
1.3.1.1. Endotelio vascular	57
1.3.1.2. Placa de ateroma	59
1.3.2. Cardiopatía isquémica	62
1.3.2.1. Generalidades	62
1.3.2.2. Síndrome coronario agudo	62
1.4. GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	63
1.4.1. Genes implicados en el control de la presión arterial	65
1.4.1.1. Polimorfismo M235T-angiotensinógeno	65
1.4.1.2. Polimorfismo enzima convertidora de la angiotensina .	65
1.4.1.3. Mutación del gen KCNMB1	65
1.4.2. Genes relacionados con el metabolismo lipídico	65
1.4.2.1. Metabolismo del colesterol	65
1.4.2.2. Metabolismo de cLDL	66
1.4.2.3. Metabolismo de cHDL	67
1.4.2.4. Metabolismo de triglicéridos	67
1.4.3. Genes relacionados con inflamación arterial	68
1.4.4. Genes relacionados con procesos trombóticos	68
1.4.4.1. Polimorfismo del gen MTHFR	68
1.4.4.2. Déficit de Cistationina Sintasa	68
1.4.4.3. Déficit de Metionina Sintetasa	69
1.4.4.4. Polimorfismo del gen del factor V Leiden	69
1.4.4.5. Polimorfismo del gen de la protrombina	69
1.4.5. Genes implicados en fibrinolisis	69
1.4.6. Genes implicados en aterosclerosis y regeneración	
vascular	70
1.4.6.1. Mutaciones de los genes CDKN2A, CDKN2B y ANRIL	70

ÍNDICE	13
<hr/>	
1.4.6.2. SNP rs17228212 del gen SMAD3	70
1.4.6.3. SNP rs501120 del gen CXCL12	70
1.5. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO SUBCLÍNICO	70
1.5.1. Marcadores de inflamación	72
1.5.1.1. Proteína C Reactiva ultrasensible	72
1.5.1.2. Citoquinas implicadas en el proceso inflamatorio (Interleukina 6)	74
1.5.1.3. Fibrinógeno	77
1.5.1.4. CD-40 ligando soluble	80
1.5.1.5. Amiloide A sérico	81
1.5.2. Marcadores trombogénicos	81
1.5.2.1. Homocisteína	81
1.5.2.2. Factor von Willebrand	86
1.5.2.3. Trombomodulina	87
1.5.2.4. PAI-1 y t (PA)	87
1.5.3. Marcadores de estrés oxidativo	88
1.5.3.1. LDL oxidada y anticuerpos anti-LDL oxidada	88
1.5.3.2. Mieloperoxidasa	91
1.5.3.3. Metaloproteinasas	92
1.5.4. Marcadores de adhesión celular	92
1.5.5. Otros marcadores bioquímicos	93
CAPÍTULO II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	95
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	97
2.1 HIPÓTESIS	97
2.2 OBJETIVOS	99
2.2.1. Objetivos generales	99
2.2.2. Objetivos específicos	99

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODO	101
3. MATERIAL Y MÉTODO	103
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	103
3.1.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica	103
3.1.2. Estrategia en análisis de resultados	104
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA.....	104
3.2.1. Población de estudio. Criterios de inclusión y de exclusión ...	108
3.2.2. Cálculo del tamaño de la muestra	109
3.2.3. Técnica de muestreo	110
3.3. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS	110
3.3.1. Grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio	111
3.3.2. Grupo de familiares de primer o segundo grado de pacientes infartados	111
3.3.3. Grupo de individuos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares	112
3.4. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS	112
3.4.1. Definición de las variables recogidas y sus criterios de cumplimentación	113
3.4.1.1. Edad	113
3.4.1.2. Hábito tabáquico	113
3.4.1.3. Hábito enólico	113
3.4.1.4. Ejercicio	113
3.4.1.5. Presión arterial	114
3.4.1.6. Glucemia	114
3.4.1.7. Lípidos sanguíneos	114
3.4.1.8. Grupo sanguíneo	114
3.4.1.9. Medidas antropométricas	115
3.4.2. Variables calculadas	115

ÍNDICE	15
<hr/>	
3.4.2.1. Índice de masa corporal	115
3.4.2.2. Función renal	115
3.4.2.3. Riesgo cardiovascular según ecuación de Framingham	116
3.4.2.4. Riesgo cardiovascular según escala SCORE	117
3.4.2.5. Riesgo cardiovascular según escala REGICOR	117
3.4.3. Variables por determinación analítica	117
3.4.3.1. Glucosa	118
3.4.3.2. Creatinina	119
3.4.3.3. Ácido úrico	120
3.4.3.4. Colesterol total	120
3.4.3.5. Colesterol HDL	121
3.4.3.6. Colesterol LDL	122
3.4.3.7. Triglicéridos	123
3.4.3.8. Homocisteína	124
3.4.3.9. Interleukina 6	126
3.4.3.10. PCR ultrasensible	127
3.4.3.11. Mieloperoxidasa	128
3.4.3.12. Anticuerpos anti- LDL oxidada	129
3.4.3.13. Fibrinógeno	130
3.4.3.14. Factor von Willebrand-Antígeno	130
3.5. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	131
3.5.1. Análisis descriptivo	131
3.5.2. Análisis bivariable	131
3.5.3. Análisis multivariante	132
3.5.3.1. Análisis factorial de la varianza (ANOVA)	132
3.5.3.2. Análisis de la covarianza (ANCOVA)	133
3.5.3.3. Análisis discriminante simple	133
3.5.3.4. Análisis de regresión lineal múltiple y logística	134

CAPÍTULO IV: RESULTADOS	137
4. RESULTADOS	139
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO Y MARCADORES	
BIOQUÍMICOS CLÁSICOS	140
4.1.1. Análisis de los factores de riesgo cardiovascular clásicos	141
4.1.1.1. Práctica de ejercicio físico	141
4.1.1.2. Sobrepeso y obesidad	142
4.1.1.3. Obesidad abdominal	144
4.1.1.4. Índice de masa corporal	145
4.1.1.5. Perímetro de cintura	146
4.1.1.6. Antecedente de hipertensión arterial	148
4.1.1.7. Presión arterial sistólica	150
4.1.1.8. Presión arterial diastólica	152
4.1.1.9. Hábito tabáquico	153
4.1.1.10. Antecedente de dislipemia	155
4.1.1.11. Antecedente de hipercolesterolemia	156
4.1.1.12. Colesterol Total	158
4.1.1.13. Triglicéridos	159
4.1.1.14. HDL colesterol	161
4.1.1.15. LDL colesterol	162
4.1.1.16. Antecedente de diabetes	164
4.1.1.17. Glucosa	165
4.1.2. Análisis de otros factores de riesgo	167
4.1.2.1. Hábito enólico	167
4.1.2.2. Ácido úrico	168
4.1.2.3. Aclaramiento de creatinina	170
4.1.2.4. Filtrado glomerular	171
4.2. ANÁLISIS DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO SUBCLÍNICO	173

4.2.1. Marcadores de oxidación	173
4.2.1.1. Mieloperoxidasa	173
4.2.1.2. Anticuerpos anti- LDL oxidada	174
4.2.2. Marcadores bioquímicos de inflamación	176
4.2.2.1. Interleukina 6	176
4.2.2.2. PCR ultrasensible	177
4.2.2.3. Fibrinógeno	179
4.2.3. Marcadores bioquímicos de trombogénesis	180
4.2.3.1. Factor von Willebrand	180
4.2.3.2. Homocisteína	182
4.3. ANÁLISIS DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR LAS	
ESCALAS DE FRAMINGHAM, SCORE Y REGICOR	184
4.3.1. Riesgo CV en función de los grupos y género	
según la escala Framingham	184
4.3.2. Riesgo CV en función de los grupos y género	
según la escala SCORE	186
4.3.3. Riesgo CV en función de los grupos y género	
medido por la escala REGICOR	187
4.4. RELACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR CON LOS MARCADORES	
DE DAÑO SUBCLÍNICO	189
4.4.1. Relación entre los valores de riesgo cardiovascular según la	
escala de Framingham y los marcadores de daño subclínico ...	190
4.4.2. Relación entre los valores de riesgo cardiovascular según la	
escala SCORE y los marcadores de daño subclínico	192
4.4.3. Relación entre los valores de riesgo cardiovascular según la	
escala REGICOR y los marcadores de daño subclínico	194
4.4.4. Relación de la categorización del RCV según la tabla	
Framingham y valores medios de los marcadores de	

daño subclínico	196
4.4.5. Relación de la categorización del RCV según la tabla SCORE y valores medios de los marcadores de daño subclínico	197
4.4.6. Relación de la categorización del RCV según la tabla REGICOR y los valores medios de los marcadores de daño subclínico	198
4.4.7. PCR ultrasensible y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham	199
4.4.8. IL-6 y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham	201
4.4.9. Homocisteína y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham	202
4.4.10. Anticuerpos anti-LDL oxidada y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham	203
4.4.11. Fibrinógeno y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham	204
4.4.12. FvW y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham	205
4.4.13. Mieloperoxidasa y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham	206
4.4.14. Análisis de regresión logística de los valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y la tabla de riesgo REGICOR	207
4.4.15. Análisis de regresión logística de los valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y la tabla de riesgo SCORE	209

4.4.16. Análisis de regresión logística de los valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y la escala de riesgo Framingham	210
4. 5. ANÁLISIS DISCRIMINANTE	212
4.5.1. Grupo de infartados y sin antecedentes	212
4.5.2. Grupo de infartados y familiares de infartados	216
4.5.3. Familiares consanguíneos de infartados y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular	220
4.6. ANÁLISIS DE LAS RELACIONES ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS Y LOS MARCADORES DE DAÑO SUBCLÍNICO	223
4.6.1. Proteína C Reactiva ultrasensible y su asociación con los FRCV clásicos	224
4.6.2. IL-6 y su asociación con los FRCV clásicos	227
4.6.3. Homocisteína y su asociación a FRCV clásicos	229
4.6.4. Anticuerpos anti-LDL oxidada y su asociación con FRCV clásicos	233
4.6.5. Mieloperoxidasa y su asociación a FRCV clásicos	235
4.6.6. FvW y su asociación a los FRCV clásicos	239
4.6.7. Fibrinógeno y su asociación a los FRCV clásicos	242
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	245
5. DISCUSIÓN	247
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	277
6. CONCLUSIONES	279
CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA	281
7. BIBLIOGRAFÍA	283

VIII: ANEXOS	331
ANEXO I: Tabla de recogida de datos	333
ANEXO II: Riesgo cardiovascular total	335

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Formación de la placa de ateroma	59
Figura 2. Evolución de la aterosclerosis	61
Figura 3. Estructura tridimensional de PCR	72
Figura 4. Acciones biológicas de IL-6	76
Figura 5. Metabolismo de la homocisteína	82
Figura 6. Mapa sanitario de la Región de Murcia	106
Figura 7. Zonas Básicas de salud del Área III	107
Figura 8. Población porcentual atendida por Áreas de Salud	107
Figura 9. Fórmula de Cockcroft-Gault	115
Figura 10. Fórmula del filtrado glomerular	116
Figura 11. Método cinético de la glucosa oxidasa	118
Figura 12. Eliminación del H_2O_2 por la catalasa	118
Figura 13. Eliminación del H_2O_2 con yoduro y molibdato	119
Figura 14. Método cinético de Jaffé	119
Figura 15. Determinación de ácido úrico	120
Figura 16. Determinación de colesterol total	121
Figura 17. Determinación de colesterol HDL	122
Figura 18. Determinación de colesterol LDL	123
Figura 19. Determinación de triglicéridos	124
Figura 20. Determinación de homocisteína	125
Figura 21. Determinación de IL-6	126
Figura 22. Determinación de PCR ultrasensible	128
Figura 23. ELISA indirecto	128
Figura 24. Práctica de ejercicio físico	

en función de los grupos	142
Figura 25. Sobrepeso y obesidad	
en función de los grupos	143
Figura 26. Obesidad abdominal	
en función de los grupos	145
Figura 27. Índice de masa corporal entre los distintos	
grupos y género	146
Figura 28. Perímetro de cintura entre los distintos	
grupos y género	148
Figura 29. Antecedente de hipertensión arterial	
en función de los grupos	149
Figura 30. Presión arterial sistólica entre los distintos	
grupos y género	151
Figura 31. Presión arterial diastólica entre los distintos	
grupos y el género	153
Figura 32. Hábito tabáquico en función de los grupos	154
Figura 33. Antecedente de dislipemia	
en función de los grupos	156
Figura 34. Antecedente de hipercolesterolemia	
en función de los grupos.	157
Figura 35. Niveles de colesterol entre los diferentes	
grupos y género	159
Figura 36. Niveles de triglicéridos entre los distintos	
grupos y género	160
Figura 37. Valores de cHDL entre los distintos	
grupos y género	162
Figura 38. Niveles de cLDL entre los distintos	
grupos y género	163

Figura 39. Antecedente de diabetes mellitus en función de los grupos	165
Figura 40. Glucosa entre los diferentes grupos y género	166
Figura 41. Hábito enólico en función de los grupos	168
Figura 42. Ácido úrico entre los distintos grupos y género	169
Figura 43. Aclaramiento de creatinina entre los diferentes grupos y género	171
Figura 44. Índice de filtración glomerular entre los diferentes grupos y género	172
Figura 45. Niveles de mieloperoxidasa entre los distintos grupos y género	174
Figura 46. Niveles de anticuerpos anti-LDL oxidada entre los distintos grupos y género	175
Figura 47. Relación de los niveles de Interleukina-6 entre los distintos grupos y género	177
Figura 48. Niveles de PCR ultrasensible entre los distintos grupos y género	178
Figura 49. Niveles de fibrinógeno entre los distintos grupos y género	180
Figura 50. Niveles de FvW entre los distintos grupos y género	182
Figura 51. Niveles de homocisteína entre los distintos grupos y género	184
Figura 52. Riesgo CV entre los distintos grupos y género según la escala Framingham	185
Figura 53. Riesgo CV entre los distintos grupos y género medido por la escala SCORE	187

Figura 54. Riesgo CV entre los distintos grupos y género medido por la escala REGICOR.....	188
---	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución del género en los diferentes grupos	139
Tabla 2. Edad en función de los grupos y género	140
Tabla 3. Práctica de ejercicio físico en función de los grupos de estudio	141
Tabla 4. Sobrepeso y obesidad en función de los grupos de estudio	143
Tabla 5. Obesidad abdominal en función de los grupos de estudio	144
Tabla 6. Relación del índice de masa corporal entre los distintos grupos y género	146
Tabla 7. Relación del perímetro de cintura entre los distintos grupos y género	147
Tabla 8. Antecedente de hipertensión arterial en función de los grupos	149
Tabla 9. Relación de la presión arterial sistólica entre los distintos grupos y género	151
Tabla 10. Relación de la presión arterial diastólica entre los distintos grupos y género	152
Tabla 11. Hábito tabáquico en función de los grupos de estudio	154
Tabla 12. Antecedente de dislipemia en función de los grupos de estudio	155
Tabla 13. Antecedente de hipercolesterolemia en función de los grupos de estudio	

Tabla 14. Relación de los niveles de colesterol entre los distintos grupos y género	158
Tabla 15. Relación de los niveles de triglicéridos entre los distintos grupos y género	160
Tabla 16. Relación de los niveles de cHDL entre los distintos grupos y género	161
Tabla 17. Relación de los niveles de cLDL entre los distintos grupos y género	163
Tabla 18. Antecedente de diabetes en función de los grupos de estudio	164
Tabla 19. Relación de los niveles de glucosa entre los distintos grupos y género	166
Tabla 20. Hábito enólico en función de los grupos de estudio	167
Tabla 21. Relación de los niveles de ácido úrico entre los distintos grupos y género	169
Tabla 22. Relación del aclaramiento de creatinina entre los distintos grupos y género	170
Tabla 23. Relación de la filtración glomerular entre los distintos grupos y género	172
Tabla 24. Relación de los niveles de mieloperoxidasa entre los distintos grupos y género	173
Tabla 25. Relación de los niveles de anticuerpos anti-LDL oxidada entre los distintos grupos y género	175
Tabla 26. Relación de los niveles de IL-6 entre los distintos grupos y género	176
Tabla 27. Relación de los niveles de PCR ultrasensible entre los distintos grupos y género	178
Tabla 28. Relación de los niveles de fibrinógeno	

ÍNDICE	27
<hr/>	
entre los distintos grupos y género	179
Tabla 29. Distribución del FvW en GFIAM y GC	
entre los distintos grupos y género	181
Tabla 30. Relación de los niveles de FvW	
entre los distintos grupos y género	182
Tabla 31. Relación de los niveles de homocisteína	
entre los distintos grupos y género	183
Tabla 32. Relación del riesgo cardiovascular entre los distintos	
grupos y género según la escala Framingham	185
Tabla 33. Relación del riesgo cardiovascular entre los distintos	
grupos y género por la escala SCORE	186
Tabla 34. Relación del riesgo cardiovascular entre los distintos	
grupos y género por la escala REGICOR	188
Tabla 35. Análisis multivariante de regresión lineal múltiple.	
RCV según la escala Framingham	192
Tabla 36. Análisis multivariante de regresión lineal múltiple	
RCV según la escala SCORE	194
Tabla 37. Análisis multivariante de regresión lineal múltiple.	
RCV según la escala REGICOR	196
Tabla 38. Escala Framingham categorizada y valores medios	
de los marcadores de daño subclínico	197
Tabla 39. Escala SCORE categorizada y valores medios	
de los marcadores de daño subclínico	198
Tabla 40. Escala REGICOR categorizada y valores medios	
de los marcadores de daño subclínico	199
Tabla 41. PCR ultrasensible y la relación con riesgo	
cardiovascular según diferentes escalas	201
Tabla 42. IL-6 y la relación con riesgo cardiovascular	

según diferentes escalas	202
Tabla 43. Homocisteína y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas	203
Tabla 44. Ac-LDL oxidada y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas	204
Tabla 45. Fibrinógeno y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas	205
Tabla 46. FvW y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas	206
Tabla 47. Mieloperoxidasa y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas	207
Tabla 48. Asociación entre valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y riesgo cardiovascular según la escala REGICOR	209
Tabla 49. Asociación entre valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y riesgo cardiovascular según la escala SCORE	210
Tabla 50. Asociación entre valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y el riesgo según la escala Framingham	211
Tabla 51. Función discriminante canónica estimada: grupo de infartados y sin antecedentes	215
Tabla 52. Evaluación de la función discriminante canónica: grupo de infartados y sin antecedentes	215
Tabla 53. Clasificación de los casos por la función discriminante: grupo de infartados sin antecedentes	216
Tabla 54. Función discriminante canónica estimada: grupo infartados y familiares de infartados	218

Tabla 55. Evaluación de la función discriminante canónica: grupo infartados y familiares de infartados	219
Tabla 56. Clasificación de los casos por la función discriminante: grupo de infartados y familiares de infartados	219
Tabla 57. Función discriminante canónica estimada: grupo familiares de infartados y sin antecedentes	221
Tabla 58. Evaluación de la función discriminante canónica: grupo familiares de infartados y sin antecedentes	221
Tabla 59. Clasificación de los casos por la función discriminante: grupo de familiares de infartados y sin antecedentes	222
Tabla 60. Correlación entre PCR ultrasensible y FRCV clásicos	224
Tabla 61. Valores de los FRCV clásicos por categorías de PCR ultrasensible	225
Tabla 62. Regresión Logística: asociación entre las categorías de PCR hs y el resto de variables de FRCV clásicos	226
Tabla 63. Correlación entre IL-6 y FRCV clásicos	227
Tabla 64. Valores de los FRCV clásicos por categorías de IL-6	228
Tabla 65. Regresión Logística: asociación entre las categorías de IL-6 y el resto de variables de FRCV clásicos estadística	229
Tabla 66. Correlación entre homocisteína y FRCV clásicos	230
Tabla 67. Valores de los FRCV clásicos por categorías de homocisteína	231
Tabla 68. Regresión Logística: asociación entre las categorías de homocisteína y el resgo de variables de FRCV clásicos	232
Tabla 69. Correlación entre los anticuerpos LDL oxidada y FRCV clásicos	233
Tabla 70. Valores de los FRCV clásicos por categorías de ac-LDL oxidada	234
Tabla 71. Regresión Logística: asociación entre las categorías	

de ac-LDL oxidada y el resto de variables de FRCV clásicos	235
Tabla 72. Correlación entre MPO y FRCV clásicos	236
Tabla 73. Valores de los FRCV clásicos por categorías de MPO	237
Tabla 74. Regresión logística: asociación entre las categorías de MPO y el resto de variables de FRCV clásicos	238
Tabla 75. Correlación entre FvW y FRCV clásicos	239
Tabla 76. Valores de los FRCV clásicos por categorías de FvW	240
Tabla 77. Regresión Logística: asociación entre las categorías de FvW y el resto de variables de FRCV clásicos	241
Tabla 78. Correlación fibrinógeno y FRCV clásicos	242
Tabla 79. Valores de los FRCV clásicos por categorías de fibrinógeno	243
Tabla 80. Regresión Logística: asociación entre las categorías de fibrinógeno y el resto de variables de FRCV clásicos	244

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AAP: Aminoantipirina

ACS: American Cancer Society

ACV: Accidente Cardiovascular

ADA: Asociación Americana de Diabetes

AHA: American Heart Association

AI: Angina Inestable

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ANCOVA: Análisis de la Covarianza

ANOVA: Análisis de la Varianza

ApoA5: Apoproteína A5

Apo B100: Apoproteína B100

Apo(a): Apoproteína A

ApoE: Apoproteína E

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities

ATPIII: Adult Treatment Panel III

B: Coeficiente de regresión

CDC: Centre for Disease Control

CE: Colesterol Esterasa

CEIP: Comité Español Interdisciplinario para la Prevención cardiovascular

CETP: Cholesteryl ester transfer protein

CI: Cardiopatía Isquémica

CO: Colesterol Oxidasa

CT: Colesterol Total

DCHBS: Dicloro Hidroxibenceno

DeCs: Descriptores en Ciencias de la salud

DM: Diabetes Mellitus

DORICA: Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular

DRECE: Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España

DSBmT: N, N-bis (4-sulfobutil)-mtoluidina-disodio

DT: Desviación Típica

DTT: Ditioltriol

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EDTA: Ácido Etilendiaminotetraacético

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assays

ENRICA: Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España

ERICA: Estudio de factores de riesgo Cardiovascular en Adolescentes

ESP: Error Estándar de la Proporción

FGF: Factor de Crecimiento de Fibroblastos

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

FvW: Factor von Willebrand

GALNT2: N-acetil-galactosaminil-transferasa 2

GC: Grupo Control

GFIAM: Grupo de Familiares de los pacientes con Infarto Agudo de Miocardio

GIAM: Grupo de pacientes con Infarto Agudo de Miocardio

GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico

GK: Glicerol kinasas

GPO: Glicerol Fosfato Oxidasa

GRIPS: Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study

GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator to Treat Occluded Arteries

Hcy: Homocisteína

HDL: Lipoprotein High Density

HPO: Peroxidasa de rábano picante

hsPCR: Reactive C Protein high sensibility

HTA: Hipertension Arterial

HYVET: Hipertensión in the Very Elderly Trial

I: yodo

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IBERICA: Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda

ICAM-1: Intercellular Cell Adhesion Molecule-1

IFG: Índice de Filtrado Glomerular

IL-1: Interleukina-1

IL-6: Interleukina-6

IMC: Índice de Masa Corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

JNC: Joint Nacional Comité

Kda: Kilo dalton

LDL: Lipoprotein Low Density

Lp(a): Lipoproteína (a)

LRP6: Proteína 6 relacionada con el Receptor de la cLDL

M: Media

MCP: Proteína Quimiotáctica para Monocitos

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MeSH: Medical Subjects Headings

MMP: Metaloproteinasas

MONICA: Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular

MPO: Mieloperoxidasa

MTHFR: Metilentetrahidrofolato Reductasa

MTP: Proteína Microsomal de Transferencia de triglicéridos

NCEP: Nacional Colesterol Education Program

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NIH: Nacional Institutes of Health

NO: Óxido Nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONP: O-Nitrofenol

ONPG: O –Nitrofenil-Galactopiranosido

OR: Odds Ratio

P: Significación estadística

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAI-1: Inhibidor del Activador del Plasminógeno-1

PAPPS: Programa de Actividades Preventivas de la Sociedad de Medicina de Familia y comunitaria

PAS: Presión Arterial Sistólica

PCR: Proteína C Reactiva

PDGF: Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas

PP: Presión de Pulso

PRIME: Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction

PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Study

R: Coeficiente de correlación de Pearson

RCV: Riesgo Cardiovascular

REGICOR: Registre Gironí del Cor

RI: Resistencia a la Insulina

SAA: Amiloide Sérico

SAH: S- Adenosil Homocisteína

SC: Superficie Corporal

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del Segmento T

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento T

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

SHHS : Scottish Heart Health Study

SNP: Polimorfismos de Nucleótido Simple

SORT1: Sortilina-1

TG: Triglicéridos

TGF- β : Factor Transformate del Crecimiento beta

TNF-alfa: Factor de Necrosis Tumoral alfa

tPA: Activador Plasminógeno Tisular

VLDL: Lipoprotein Very Low Density

VNTR: Variante por Repetición

ZACARIS: Zaragoza Cardiovascular Risk Factors Study

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados, suponiendo 17,1 millones de muertes al año, y son una fuente importante de discapacidad, contribuyendo en gran medida al aumento de los costes de la asistencia sanitaria ^(1, 2). En Europa son la primera causa de muerte, y en España originan el 35% de los fallecimientos ^(3, 4, 5).

El término de enfermedad cardiovascular incluye la enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho y muerte súbita cardíaca, englobados en el término “cardiopatía isquémica”), la enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular e isquemia cerebral transitoria) y la enfermedad arterial periférica. Aunque en su etiología concurren muchos factores evitables, quizás la principal causa subyacente sea la aterosclerosis ^(6, 7, 8), proceso que comienza en etapas tempranas de la vida y progresa silenciosamente durante décadas.

Incidir en la prevención, tanto con medidas higiénico dietéticas como farmacológicamente, con el fin de reducir los factores de riesgo vascular, es uno de los objetivos principales de la comunidad sanitaria ⁽⁹⁾.

Predecir el riesgo cardiovascular (RCV) puede ser posible con ayuda de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos, pero su uso puede no llegar a ser suficiente a la hora de valorar el estadio silente de esta enfermedad. Es por ello, que muchos estudios centren su investigación en la búsqueda de marcadores de daño subclínico (moléculas inflamatorias, oxidativas, trombogénicas, de daño endotelial, etc.) capaces de identificar precozmente el desarrollo de un futuro evento cardiovascular.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El inicio de la epidemiología cardiovascular se sitúa en los años 30 del siglo pasado, como consecuencia de los cambios observados en las causas de

mortalidad, aunque no es hasta dos décadas después cuando se ponen en marcha estudios sistemáticos.

Su abordaje epidemiológico ha sido múltiple, habiéndose realizado multitud de estudios longitudinales en diferentes países y regiones.

Uno de los más importantes, realizado a gran escala, fue “El Framingham Heart Study”^(10, 11) que se llevó a cabo en la pequeña ciudad de Massachussets (EEUU) con una muestra de 5127 adultos, y donde se intentaba valorar las causas de enfermedad coronaria; es un estudio de cohortes, diseñado para poder identificar los factores de riesgo cardiovascular. Este trabajo, marcó un antes y un después en el concepto de “factores de riesgo”, y constituye la base metodológica de la epidemiología moderna.

Uno de sus mayores logros, fue conseguir probar que la cardiopatía coronaria aumenta con la edad, hipertensión, colesterol, diabetes y consumo de tabaco. Así mismo, algunas de sus hipótesis no se probaron, y aún son motivo de investigación, como la relación entre el consumo habitual de alcohol, cifras altas de hematocrito y aumento de peso, con mayor riesgo de enfermedad, y la práctica de actividad física con la disminución de la misma; tampoco se encontró más riesgo en enfermos de gota, a pesar de estar relacionada con niveles altos de ácido úrico^(12, 13).

En la década de los 60 se inicia otro análisis, “El Western Collaborative Group Study”, por Friedman y Rosenman⁽¹⁴⁾, en el que se incluyeron a 3154 hombres. Se les siguió durante ocho años y medio, confirmándose la relación entre el nivel de colesterol, cifras de presión arterial y hábito de fumar, con la cardiopatía isquémica.

Igualmente, la relación entre dieta y cardiopatía isquémica, fue estudiada en “The Seven Countries Study” dirigido por Ancel Keys^(15, 16), y se observó que la incidencia de los episodios coronarios era mucho mayor, en los países cuyo estilo de vida se caracterizaba por un alto aporte dietético de grasas totales y saturadas.

En los años 70, un grupo de investigación de la OMS, realizó un estudio europeo de factores predictivos de enfermedad cardiovascular (ERICA)⁽¹⁷⁾, que recogía 35 trabajos, de 17 países, con un total de 151923 individuos. Se

elaboró un esquema de distribución de riesgo de mortalidad, por enfermedades cardiovasculares, donde se reflejaban los cuatro factores clásicos de riesgo. Entre sus conclusiones, logró demostrar que con las mismas prevalencias de factores de riesgo en unos y otros países, la mortalidad por cardiopatía isquémica era más baja en el sur y oeste de Europa, respecto a la del norte y este.

Más reciente, se lleva a cabo el mayor trabajo sobre enfermedad cardíaca, el Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) ^(18, 19), ejecutado entre 1979 y 2002, en colaboración con 21 países, y establece las tasas de incidencia y mortalidad a nivel mundial de esta enfermedad. En él se observa la situación favorable de España en relación con el resto, ya que presenta una mortalidad coronaria más baja que la mayoría de los países occidentales, y una mortalidad cerebrovascular media entre ellos.

Un estudio americano, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) ⁽²⁰⁾, realizado entre 1987 y 1994, establece la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) por edad y sexo; se evalúa si la mortalidad por enfermedad isquémica de corazón va en descenso, y si era así, qué porcentaje suponía tras un episodio agudo y cuál era el número de casos.

Todos los grandes estudios prospectivos clásicos, han permitido descubrir las asociaciones estadísticas más importantes, entre los factores de riesgo mayores y las enfermedades cardiovasculares.

En los países occidentales, los principales factores de riesgo cardiovascular han descendido en los últimos veinte años, lo que se traduce en una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica (CI). En el descenso de la mortalidad, han influido más las mejoras en los tratamientos, con la consiguiente disminución de la letalidad, que la reducción del número de nuevos casos ⁽²¹⁾.

Posteriormente, entre 1999 y 2003, el estudio mundial INTERHEART ⁽²²⁾ permitió definir variables a las que atribuir el 90% del riesgo de presentar un infarto de miocardio. La hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, obesidad y el estrés fueron definidos como factores de riesgo,

mientras que la ingesta de fruta y verdura, la actividad física y el consumo moderado de alcohol eran considerados como factores protectores.

Destaca por cuantificar el impacto de los factores de forma aislada y en combinación, sobre el riesgo poblacional en cada región del mundo. Entre sus conclusiones se observa la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en todo el mundo, y que la probabilidad de presentar eventos coronarios aumenta entre 2 y 4 veces si se fuma, se es diabético, hipertenso o dislipémico; además, el riesgo aumenta unas 13 veces si la persona fuma y simultáneamente es diabético o hipertenso, unas 42 veces si tiene además niveles lipídicos inadecuados y hasta 65 veces si el individuo es también obeso. Estas cifras se pueden elevar hasta 185 veces si concurren factores psicológicos, elevándose a 303 veces si el paciente tiene todos los factores de riesgo.

La situación actual, es de un creciente aumento en las ECV en países en vías de desarrollo, estimándose, según Fuster, que en el año 2020 la CI ocupará el primer lugar, mientras que en 1990 ocupaba el quinto en la lista de la OMS de las causas principales de incapacidad física ^(23, 24).

En España se han realizado, igualmente, numerosos estudios de cohortes; el primero de ellos, iniciado a finales de los años sesenta, fue el estudio de Manresa, de Tomás Abadal ⁽²⁵⁾, donde se evaluó la morbimortalidad coronaria en relación al colesterol plasmático, presión arterial, glucemia, consumo de cigarrillos e índice de masa corporal en una cohorte de varones seguida durante 28 años. Se encontró asociación fuerte e independiente, del consumo de cigarrillos y del aumento de colesterol, con la enfermedad coronaria.

En 1991 se diseñó el estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España), de Gutiérrez-Fuentes ^(26, 27, 28), que ha sido uno de los pocos que hay en nuestro país, sobre seguimiento de una cohorte de hombres y mujeres, y que permite extrapolar el riesgo a datos reales de nuestro medio, sin tener que recurrir a poblaciones americanas que lo sobreestiman, e incluso europeas donde se ven diferencias importantes de unas regiones a otras. Se utilizó una muestra de 4700 individuos de 5-59 años, representativa de la población española, que se siguió desde 1991 hasta 2005, sobre la que no se realizó ningún tipo de intervención, y donde se

estudia la prevalencia de los factores de riesgo implicados en la aparición de enfermedad cardiovascular y concretamente, se analiza uno de los principales: el perfil lipídico.

El estudio DORICA (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular) ⁽²⁹⁾, recoge datos de nueve provincias españolas, entre los años 1990-2000, y permite conocer la prevalencia de los FRCV, además de su asociación con la obesidad.

A partir del estudio REGICOR ^(30, 31) en la provincia de Gerona, que tuvo como objetivo registrar todos los casos hospitalarios de infarto, observando una incidencia que se encuentra entre las más bajas del mundo industrializado, se creó una escala de cálculo del riesgo cardiovascular adaptada a la población española, derivada de la escala Framingham. Además, se valoraron los factores de riesgo cardiovascular en esta provincia, llegando a comprobar que su prevalencia es muy elevada, paradójicamente asociada a una baja incidencia de infartos; con esto se crea la hipótesis de la posible existencia de factores protectores en la zona estudiada.

El estudio IBERICA ^(32, 33) en el que participaron 8 Comunidades Autónomas, entre ellas Murcia, estableció un registro poblacional de IAM activo en el período 1992-1998; se recogieron todos los casos, mortales o no, en la población de 25-74 años, analizando la incidencia y morbimortalidad.

El estudio ZACARIS (Zaragoza Cardiovascular Risk Factors Study) ⁽³⁴⁾, consistió en un análisis prospectivo de los factores de riesgo cardiovascular sobre una cohorte de 6124 participantes, mayores de 25 años y libres de enfermedad, a los que se siguió durante 5 años con el objetivo de determinar los casos de enfermedad coronaria mortal; a lo largo del mismo se les fue valorando diferentes factores de riesgo como tabaquismo, colesterol, presión arterial, glucemia, peso, talla, etc.

Una población española con 8990 individuos, de la zona metropolitana de Barcelona, formó parte del estudio mundial MONICA, resultando el trabajo que se conoce como MONICA-Cataluña ⁽³⁵⁾. Entre los resultados obtenidos destaca la elevada prevalencia de tabaquismo y tasas de enfermedades coronarias bajas, aunque en aumento.

Un metaanálisis de 48 estudios transversales realizado por Medrano en 2005 ^(36, 37), analiza la prevalencia de los diferentes factores de riesgo en la población española, y concluye que el riesgo de enfermedad cardiovascular es elevado en base a sus resultados (un 23% de la población tiene hipercolesterolemia, 33% son fumadores, 34% son hipertensos, 20% son obesos, etc., mientras la diabetes afecta a un 8% de varones y 12% de mujeres), pero similares a los de otros países europeos, que también muestran una alta frecuencia de esos factores.

Teniendo en cuenta la elevada incidencia de las ECV, y las frecuencias de los factores de riesgo cardiovasculares, a finales de los años ochenta comienzan a desarrollarse, por parte del Ministerio de Sanidad ^(38, 39) y las Sociedades Científicas (Sociedad de Aterosclerosis ⁽⁴⁰⁾, Liga de Hipertensión ⁽⁴¹⁾, etc.), estrategias de prevención y control de estos factores de riesgo. En ese sentido, hay que destacar, por su gran impacto poblacional, el programa de actividades preventivas (PAPPS) ⁽⁴²⁾ de la Sociedad de Medicina de Familia en colaboración con el Ministerio de Sanidad, implantado en el ámbito de Atención Primaria.

En los últimos años se ha constituido el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares (CEIP 2008) ⁽⁴³⁾, formado por Sociedades Científicas y el Ministerio de Sanidad, que han publicado una adaptación española de “La Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica”.

Igualmente, también hay diferentes estrategias globales ^(38, 44) para mejorar el estudio y manejo de las enfermedades cardiovasculares, como es “El plan integral de la cardiopatía isquémica” y los planes de actuación sobre el tabaquismo.

El impacto de todas estas medidas, llevadas a cabo en nuestro país para mejorar la detección y minimizar el riesgo cardiovascular, se deben de traducir en una menor morbimortalidad por esta causa ⁽⁴⁵⁾.

En relación a la **prevalencia** de las ECV, son muchos los estudios que la describen a nivel mundial; sin embargo, por su actualidad, destaca una nota emitida por la OMS en Enero de 2011 ⁽⁴⁶⁾, que informa:

- Son la principal causa de muerte en todo el mundo; cada año mueren más personas por estas enfermedades que por cualquier otra.

- Se calcula que en 2004 murieron por esta patología 17,1 millones de personas, lo que representa un 29% de las registradas en el mundo; de ellas, más de 7 millones se debieron a enfermedades coronarias y 5,7 a accidentes cerebrovasculares (ACV).

- Las muertes por esta causa, más del 82%, afectan por igual a ambos sexos, tanto en países de ingresos medios como bajos.

- Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por estas patologías, sobre todo cardiopatías y ACV, y se supone seguirán siendo la principal causa de muerte.

Igualmente, en 2010, el Instituto Nacional de Estadística ⁽⁴⁷⁾, informa que en el año 2008 la principal causa de muerte fueron las enfermedades cardiovasculares, responsables de 122.552 fallecimientos (31,7%), de las cuales 35.888 fueron por cardiopatía isquémica, siendo la causa más frecuente en hombres (80%), mientras en las mujeres lo fue la enfermedad cerebrovascular, que ocupa una segunda categoría, con un 20% de incidencia.

A nivel de la Región de Murcia son, igualmente, la principal causa de muerte, suponiendo la cardiopatía isquémica una parte importante de la mortalidad cardiovascular. Comparativamente con otras áreas de España, esta Comunidad presenta un índice de mortalidad medio-alto ⁽⁴²⁾ en relación a esta patología.

1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Como es conocido, los factores de riesgo son aquellas características biológicas o hábitos adquiridos, que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con una enfermedad concreta ⁽⁴⁸⁾; podrían ser considerados como eslabones de una cadena de variables que puede dar lugar a una enfermedad, teniendo en común características como:

- relación dependiente y cuantitativa con la enfermedad
- existencia de un mecanismo causal que explique la asociación

-la eliminación o reducción del factor, resulta en una regresión del proceso y de sus consecuencias clínicas.

En el caso de la enfermedad cardiovascular, son muchos los factores que intervienen en su desarrollo ^(49, 50). Cada uno de ellos debe ser considerado en el contexto de los otros.

En este sentido, es importante su detección precoz y el cálculo del riesgo cardiovascular individual, con ayuda de diferentes escalas de estratificación ^(51, 52, 53) (Framingham, SCORE, REGICOR, etc.) que determina, de forma más exacta, las situaciones de alarma y permite la intervención preventiva y terapéutica, de forma más efectiva.

Los factores de riesgo cardiovascular, pueden dividirse en dos grandes grupos (FRCV no modificables y modificables), según sean o no susceptibles de actuar sobre ellos:

1.2.1. Factores de riesgo no modificables

1.2.1.1. Edad y sexo

Aunque el envejecimiento no es causa directa de afecciones coronarias, éstas son más comunes entre las personas de edad avanzada ⁽⁵⁴⁾.

Con el paso del tiempo, los sistemas que regulan la homeostasis van perdiendo eficacia, los tejidos pierden elasticidad y los sistemas defensivos, como el inmunitario o el antioxidante, se van debilitando, de forma que el organismo es más susceptible de sufrir ciertas patologías, de las cuales las más comunes son las cardiovasculares.

En ese sentido, el porcentaje de muertes por enfermedad coronaria en varones aumenta un 12% entre los 35-45 años, y hasta un 27% para edades comprendidas entre 65-74; la proporción en mujeres, que es menor del 1% entre los 35-44 años, alcanza el 23% en edades entre 65 y 74 ⁽⁵⁵⁾.

Además, la edad cambia el papel de otros factores de riesgo; por ejemplo, en jóvenes, el género y el tabaquismo son los FRCV principales, mientras que en edad avanzada, la hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes tienen mayor importancia ⁽⁵⁶⁾.

Las mujeres habitualmente desarrollan cardiopatía isquémica diez años más tarde que los varones, pero el pronóstico es significativamente peor, presentando mayor frecuencia de reinfarto, insuficiencia cardíaca y muerte ⁽⁵⁷⁾. Ese retardo se relaciona con la menopausia y el número e intensidad de los factores de riesgo; así, la incidencia de enfermedad coronaria es baja en las mujeres premenopáusicas, y posmenopáusicas que reciben tratamiento de sustitución hormonal con estrógenos, ya que éstos disminuyen el colesterol LDL, a la vez que aumentan el HDL, lo que puede contribuir a la disminución del riesgo ⁽⁵⁸⁾.

1.2.1.2. Raza

La frecuencia de enfermedad coronaria difiere según la raza, siendo superior en individuos negros de ambos sexos, lo que podría explicarse por la mayor prevalencia de hipertensión en ellos ⁽⁵⁵⁾.

1.2.1.3. Genéticos

Por su importancia y extensión, este punto se analizará en otro apartado.

Una vez considerados los FRCV no modificables, se analizan los modificables que, a su vez, pueden dividirse en dos grupos (mayores y menores) en función del grado de influencia en el desarrollo de las ECV.

1.2.2. Factores de riesgo modificables mayores

1.2.2.1. Hipertensión arterial (HTA)

A mediados del siglo pasado, se pensaba que era necesaria una presión arterial elevada para impulsar la sangre a través de las arterias rígidas de las personas de mayor edad, y que su existencia era un hecho normal en el envejecimiento, por lo que se consideraba apropiado no tener en cuenta las elevaciones lábiles y sistólicas, e incluso, rara vez se tenía en cuenta, seriamente, la hipertensión sistólica aislada ^(59, 60).

Los investigadores del estudio Framingham contradicen estos hechos, describiendo una asociación directa entre la presión arterial, independiente de su labilidad, y el riesgo cardiovascular ⁽⁶¹⁾. Además, se observó que la

hipertensión sistólica aislada, era un potente factor de mal pronóstico en la enfermedad cardiovascular ⁽⁶²⁾.

Junto con otros estudios epidemiológicos, se demuestra que la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) tienen una asociación continua, independiente, gradual y positiva con los parámetros de evolución cardiovascular ⁽⁶³⁾; incluso los valores de presión arterial normales-altos se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad ⁽⁶⁴⁾.

Al considerar individuos de 40 a 70 años, cada 20 mmHg de incremento en la presión arterial sistólica, o 10 mmHg en la diastólica, duplica el riesgo de ECV, en el intervalo de valores de presión arterial que va de 115/75 a 185/115 mmHg ⁽⁶⁵⁾.

Diferentes ensayos clínicos ⁽⁶⁶⁾ demuestran cómo el tratamiento antihipertensivo se ha asociado a una reducción del 35-40% en la incidencia de ictus, del 20-25% en el infarto de miocardio y de más de un 50% en la de insuficiencia cardíaca. En ese sentido, todas las guías clínicas sobre el control de la hipertensión ^(42, 67), recomiendan un tratamiento temprano y agresivo, para conseguir una reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Como cifras óptimas de tensión arterial (en edades intermedias) se considera una presión por debajo de 140/85 mmHg en personas sin enfermedad cardiovascular previa, e inferior de 130/80 mmHg en pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes o enfermedad renal crónica ⁽⁶⁸⁾.

Durante mucho tiempo, la presión arterial sistólica y diastólica han sido los únicos factores mecánicos considerados como predictores del riesgo cardiovascular, tanto en la población normotensa como hipertensa, pero en las últimas décadas ha adquirido relevancia un nuevo factor, identificado como la presión de pulso (PP), que se calcula como la diferencia entre la PAS y la PAD ($PP = PAS - PAD$), y viene a constituir un componente de riesgo independiente sobre la morbimortalidad cardiovascular ⁽⁶⁹⁾. Las variaciones de esta presión de pulso, obedecen a tres factores principales: gasto cardíaco, distensibilidad arterial y tiempo de reflexión de las ondas del pulso, y su incremento va acompañado de un aumento en la rigidez arterial.

En resumen, la hipertensión arterial es uno de los factores que contribuye a desarrollar enfermedad cardiovascular clínicamente establecida, subclínica o daño de órganos diana. Presenta una prevalencia considerable en los países desarrollados, afectando a casi el 40% de los adultos ⁽⁷⁰⁾; en España la prevalencia supone un 35% en la edad adulta, llegando al 40% en edades medianas y a más del 60% en los mayores de 60 años ^(71, 72, 73).

1.2.2.2. *Diabetes mellitus (DM)*

Esta enfermedad ha pasado de ser considerada endocrinológica con repercusiones cardiovasculares, a ser una enfermedad cardiovascular con base fundamentalmente endocrina. Suele ser crónica y progresiva, precedida por un período variable, habitualmente largo, de hiperglucemia asintomática.

Siguiendo las directrices de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ⁽⁷⁴⁾, los criterios diagnósticos de diabetes mellitus incluyen:

- Glucemia \geq 126 mg/dl, tras un mínimo de 8 horas de ayuno.
- Glucemia \geq 200 mg/dl, sin previo ayuno, en presencia de síntomas: poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada.
- Glucemia \geq 200 mg/dl, pasadas 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa.

La diabetes se asocia a una probabilidad 2-5 veces mayor de padecer ECV y de peor pronóstico ⁽⁷⁵⁾; en ese sentido, el riesgo de infarto de miocardio para un diabético, es tan alto como para la persona con antecedentes de infarto ⁽⁷⁶⁾. Igualmente, en individuos con intolerancia a la glucosa, se ha demostrado un riesgo doble de desarrollar enfermedad macrovascular ⁽⁷⁷⁾. Recientemente, ensayos clínicos, como GISSI 2 y GUSTO I ^(78, 79), indican que los pacientes con DM tienen una mayor incidencia de episodios coronarios agudos, y peor evolución clínica, que los no diabéticos.

El estrés oxidativo resultante de la hiperglucemia, provoca la glucosilación del colágeno de la pared arterial; este proceso es uno de los mecanismos de progresión acelerada de la enfermedad arteriosclerótica que tiene lugar en los pacientes diabéticos ⁽⁸⁰⁾, de manera que los productos glicosilados favorecen la disfunción endotelial, alterando los mecanismos

hemostáticos y fibrinolíticos. Además, las plaquetas de estos pacientes presentan hiperreactividad con hiperagregabilidad y adhesividad incrementada ⁽⁸¹⁾, por lo que interaccionan con otras células, como las endoteliales y leucocitos, produciéndose un mayor número de agregados circulantes de ambos. Asimismo, esta situación favorece valores elevados del factor VII, VIII, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y factor von Willebrand, que también contribuyen a incrementar la trombogenicidad sanguínea asociada a diabetes ⁽⁸²⁾.

Un metaanálisis ⁽⁷⁷⁾ que recogía 20 estudios, incluyendo a 95000 personas no diabéticas, seguidas durante 12 años, concluyó que los valores elevados de glucemia en situación de ayuno, a la hora y a las dos horas, se asociaban a un aumento de riesgo de procesos cardiovasculares. Por ejemplo, una glucemia de ayuno de 109,8 mg/dl, aumentó el riesgo cardiovascular 1,33 veces cuando se compara con una glucemia de ayuno de 75,6 mg/dl; de manera similar, una glucemia de 140,4 mg/dl, a las dos horas, se acompañaba de un riesgo relativo de 1,58 de presentar complicaciones cardiovasculares.

En la diabetes de tipo 2, la aparición de enfermedad coronaria se relaciona, además, con otros factores de riesgo como el incremento de los niveles de cLDL, triglicéridos, disminución de los de cHDL, HTA y tabaquismo ^(83, 84). El hecho patogénico principal en ella, es la resistencia a la insulina (RI) e hiperinsulinemia, que se asocia a anomalías hemodinámicas y de la coagulación, produciéndose alteraciones lipídicas, entre las que pueden destacarse un aumento de los triglicéridos, de las proteínas de muy baja densidad (especialmente aterógenas), así como un descenso del cHDL ⁽⁸⁵⁾.

La resistencia aumentada a la insulina o la DM tipo 2 y la intolerancia a la glucosa, asociados a triglicéridos altos, cHDL bajo, HTA, obesidad central, se conoce como síndrome metabólico; en él destaca un mayor potencial trombogénico y un riesgo más elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares ^(86, 87).

1.2.2.3. *Dislipemia*

Consiste en una alteración del metabolismo de los lípidos; según la Guía Europea para la Prevención Cardiovascular 2008 en su adaptación

española ⁽⁸⁸⁾, se considera tal cuando: el valor del colesterol total es superior a 200 mg/dl, y/o colesterol LDL a 130 mg/dl, y/o triglicéridos a 150 mg/dl y cHDL inferior a 46 mg/dl en mujeres y 40 en hombres.

Si bien las dislipemias pueden ser de origen genético, o secundarias a diferentes situaciones patológicas, el principal factor que influye sobre ellas es la ingestión de grasas saturadas y colesterol.

- Colesterol total (CT) y unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)

El colesterol pertenece al grupo de los esteroides, y entre sus funciones está la de formar parte de las membranas celulares. La fuente puede ser exógena por la dieta, o endógena por reacciones anabólicas en el retículo endoplasmático celular. Debido a su naturaleza hidrofóbica, para su transporte por el torrente sanguíneo, forma parte de las lipoproteínas, que pueden ser de alta densidad como las HDL, baja densidad como las LDL o muy baja densidad como las VLDL.

Las cLDL varían en tamaño y densidad, existiendo, además, evidencias de la influencia genética en la producción de partículas pequeñas y densas, que tienen un efecto más aterogénico, debido a que se filtran más rápido por la pared arterial, con lo que son más susceptibles a la retención en la matriz extracelular y a la oxidación, reforzando así su aterogenicidad ^(89, 90).

La relación entre concentraciones plasmáticas de colesterol y enfermedad cardiovascular es directa y continua, y aunque no existe un valor concreto para el que se pueda decir que comienza el riesgo, éste podría oscilar entre los 180 a 200 mg/dl; a partir de esa cifra, el riesgo coronario aumenta de forma más acentuada, y concentraciones entre 240-300 mg/dl suponen un riesgo muy superior a los que lo presentan por debajo de 200 mg/dl ^(91, 92).

Con la edad y el paso del tiempo, los mecanismos de regulación del colesterol van perdiendo efectividad, y al organismo le resulta más difícil mantener la homeostasis. En este sentido, la dieta parece desempeñar un papel más determinante sobre las concentraciones plasmáticas de este esteroide.

La asociación entre el colesterol y otros factores de riesgo es frecuente; así, un estudio realizado en atención primaria por Maiques et al ⁽⁹³⁾, demostró que en un 31% de pacientes de 35-65 años se asocian, al menos, dos factores de riesgo, y en un 6% hasta tres que, en general, eran hipertensión y tabaquismo.

- Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)

Es conocida la asociación, marcada e inversa, entre el HDL colesterol y la cardiopatía isquémica ^(94, 95). El Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) ⁽⁹⁶⁾ incide en que su influencia parece ser más importante que la del resto de los factores lipídicos; igualmente, para otros autores ⁽⁵⁴⁾, una disminución del 1% en esta lipoproteína, representa un aumento del 3-4% en el riesgo de enfermedad coronaria. Analizando las cifras bajas de cHDL, se ha observado que pueden tener valor predictivo de mortalidad, en pacientes con cardiopatía isquémica y valores del colesterol total normales ⁽⁹⁷⁾. Además, se asocian con la gravedad y el número de lesiones ateroscleróticas coronarias, así como con un incremento de reestenosis, después de angioplastia coronaria.

Entre las causas que favorecen sus valores bajos, se encuentran ⁽⁹⁸⁾: obesidad, tabaquismo, sedentarismo, tratamiento con beta-bloqueantes, etc.; raramente se deben a deficiencias genéticas. Por el contrario, las concentraciones elevadas están relacionadas con dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados, actividad física y consumo moderado de alcohol, así como con los estrógenos, lo que podría explicar que las mujeres, hasta la edad posmenopáusica, están más protegidas de padecer enfermedades cardiovasculares.

- Triglicéridos (TG)

Su papel como factor de riesgo coronario ha sido controvertido hasta hace unos años; no obstante, un reciente estudio epidemiológico ⁽⁹⁹⁾ indica que son un factor de riesgo cardiovascular independiente. Un metaanálisis ⁽¹⁰⁰⁾ en el que se incluyen 17 estudios, ha demostrado que la hipertrigliceridemia se asocia a un incremento de riesgo del 32% en el varón, y hasta el 75% en la mujer.

La heterogeneidad de los triglicéridos, podría estar relacionada con el papel que juega su incremento en la enfermedad cardiovascular; en ese sentido, se considera que las partículas más grandes no son aterogénicas, mientras que las partículas más pequeñas y densas, se asocian a un riesgo aumentado de padecer cardiopatía isquémica ⁽¹⁰¹⁾. Además, los valores elevados de triglicéridos pueden actuar sinérgicamente con otros trastornos lipídicos, y predecir un aumento del riesgo cardiovascular ⁽⁸⁹⁾, especialmente cuando están relacionados con cifras bajas de cHDL, o con un cociente cLDL/cHDL mayor de 5.

En relación a la prevalencia de la dislipemia, en nuestro medio, el estudio HISPALID ⁽¹⁰²⁾, valoró a 33000 pacientes que acudían a consultas de atención primaria, demostrando que uno de cada cuatro presentaba esta patología, siendo el 69% hipercolesterolemia, un 26% dislipemia mixta y un 5% hipertrigliceridemia.

- Lipoproteína (a)

Es una lipoproteína de baja densidad, formada por un núcleo lipídico, constituido por ésteres de colesterol y triglicéridos, y rodeado por fosfolípidos, colesterol, así como un componente proteico con dos apoproteínas -apo B100 y apo(a)-, unidas entre sí por puentes disulfuro.

Se ha demostrado que la lipoproteína (a) tiene una estructura similar al plasminógeno y, por tanto, puede inhibir la fibrinólisis favoreciendo en consecuencia la trombosis ⁽¹⁰³⁾, de tal forma que concentraciones elevadas, se han asociado al aumento del riesgo cardiovascular ⁽⁸⁶⁾.

Sus concentraciones están sujetas a una regulación de tipo genético ⁽¹⁰⁴⁾, por lo que son poco influenciadas por factores como edad, sexo, dieta, etc.; no obstante, pueden ser modificadas por los estrógenos y por algunos fármacos hipolipemiantes como el ácido nicotínico.

En condiciones fisiológicas, los niveles plasmáticos de lípidos se van modificando con la edad. En los varones adultos, a partir de la pubertad y hasta la década de los 40, se va produciendo un incremento progresivo de colesterol LDL, mientras que en las mujeres este aumento es más lento, hasta el período de la menopausia, donde sufre una aceleración, alcanzando en la senectud cifras superiores a los varones ⁽¹⁰²⁾.

Las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología ⁽¹⁰⁵⁾ han consensuado los objetivos para reducir el riesgo cardiovascular proponiendo: colesterol total por debajo de 190 mg/dl, cLDL inferior a 115 mg/dl, niveles de cHDL en varones superiores a 40 y en mujeres a 46 mg/dl, y triglicéridos menores de 150 mg/dl.

En la adaptación española ⁽⁸⁸⁾ de esas recomendaciones, se considera que el colesterol total debería ser menor a 200 mg/dl y el cLDL a 130 mg/dl. En individuos de mayor riesgo, deben extremarse las cifras: colesterol total inferior a 175 mg/dl (mejor si no llega a 155 mg/dl), y cLDL por debajo de 100 mg/dl, con posibilidad de bajarlo a 80 mg/dl, si es factible.

1.2.2.4. *Obesidad*

Es un trastorno metabólico crónico, que suele ir asociado a numerosas comorbilidades: enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, determinados cánceres, apnea del sueño, etc ^(49, 55, 88, 106). Es el factor que más se va incrementando en el mundo occidental, en parte debido al cambio de estilos de vida más sedentarios, y al aumento en la ingesta calórica. Es considerada la verdadera epidemia del siglo XXI y, consecuentemente, arrastra al alza la prevalencia de diabetes, HTA y dislipemia, por lo que en numerosos países, se han puesto en marcha medidas para luchar contra este problema, sobre todo en edades tempranas.

La grasa, y en concreto la grasa abdominal, es capaz de sintetizar y liberar al torrente sanguíneo, una gran variedad de péptidos y compuestos no peptídicos, que pueden participar negativamente en la homeostasis cardiovascular. Así, el incremento en el volumen de grasa, se asocia a un aumento de la secreción de ácidos grasos libres, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertensión, dislipemia, etc. y, por tanto, a un incremento del riesgo cardiovascular ^(107, 108).

La distribución regional del tejido adiposo puede, incluso, ser más importante que el peso corporal total, para determinar el RCV; en particular, se ha demostrado que el exceso de grasa central (llamada abdominal), tiene una estrecha relación con el riesgo metabólico y cardiovascular ⁽¹⁰⁹⁾.

En base a todo lo anterior, se utiliza el índice de masa corporal (IMC) para definir grupos de peso, según las clasificaciones ⁽¹¹⁰⁾ propuestas por la

OMS y el National Institutes of Health (NIH); se define como la relación del peso corporal en kilos, con respecto a la estatura en metros al cuadrado (m^2). En adultos, se considera sobrepeso al aumento de IMC entre 25 y 29,9 kg/m^2 , y obesidad a un IMC ≥ 30 kg/m^2 ; en cualquier caso, el aumento de ese índice está en estrecha relación con el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular ⁽¹¹¹⁾.

En un estudio realizado por American Cancer Society (ACS) ⁽¹¹²⁾, se demuestra que cada incremento de 1 Kg/m^2 en el índice masa corporal, corresponde a un aumento de 1,10 en el riesgo relativo de muerte cardiovascular en hombres de 30 a 44 años de edad, y de 1,03 entre 65 a 74 años; en las mujeres esta relación es de 1,08 para el primer grupo de edad y 1,02 para el segundo.

En nuestro medio, el estudio DORICA ^(29, 113) demostró que el 13% de los varones, y el 18% de las mujeres son obesos; además, el 26% de ellos presentaban más de dos factores de riesgo cardiovascular, y las cifras de colesterol e hipertensión aumentan, a medida que lo hace el IMC.

1.2.2.5. *Sedentarismo*

Tras el primer estudio de Morris et al ^(114, 115), publicado en 1953, diversos estudios epidemiológicos han confirmado la relación existente entre la inactividad física y la enfermedad cardíaca, habiéndose demostrado que el riesgo relativo de muerte es de 1,9 en un individuo sedentario, en relación a un individuo activo. El entrenamiento físico, ejerce una amplia variedad de efectos beneficiosos en el curso de la aterosclerosis, y reduce un 20-25% la mortalidad total ⁽¹¹⁶⁾, incluso una actividad física moderada puede reducir ese riesgo ⁽¹¹⁷⁾; su acción beneficiosa se produce a través de la modificación de la hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, etc.

1.2.2.6. *Tabaquismo*

Antes del estudio Framingham, el tabaquismo no era aceptado como una causa real de cardiopatía ⁽¹¹⁸⁾; incluso, la American Heart Association hizo público en 1956 un informe, en el que afirmaba que la evidencia existente, era insuficiente para llegar a la conclusión de que hubiera una relación causal, entre el consumo de cigarrillos y la incidencia de enfermedad

cardiovascular. Aquel estudio, junto al Albano Cardiovascular Health Center Study ⁽¹¹⁹⁾, demostraron al poco tiempo, que los fumadores presentaban aumento del riesgo de infarto o muerte súbita.

Actualmente, se considera que el tabaquismo es responsable de, aproximadamente, el 50% de las muertes evitables ⁽¹²⁰⁾, la mitad de las cuales son debidas a ECV. No obstante, su acción patógena letal, se encuentra en relación con la cantidad consumida y la duración del hábito ⁽⁵⁴⁾, que van a actuar, mediante varios mecanismos nocivos, con efectos sistémicos, vasculares y protrombogénicos ⁽¹²¹⁾.

La nicotina y el monóxido de carbono son los componentes perniciosos, cuyos efectos son más conocidos. Este último, forma carboxihemoglobina, y de este modo interfiere con la capacidad transportadora de oxígeno. La nicotina actúa a nivel presináptico, produciendo liberación de varias sustancias como norepinefrina, adrenalina, etc., que ocasionan elevación de la presión arterial, frecuencia y gasto cardíaco, y de las resistencias periféricas.

El tabaco provoca alteración de la función endotelial, disminuyendo el flujo sanguíneo y la capacidad dilatadora de los vasos, a la vez que es un factor favorecedor de la producción del espasmo coronario. Por otro lado, tiene un efecto protrombótico, aumentando la actividad plaquetaria, el fibrinógeno y el factor VII. Además, en los fumadores, los valores de triglicéridos, colesterol total y cLDL son mayores, siendo menores los de cHDL ⁽¹²²⁾.

Tras la supresión del tabaquismo, en los pacientes con cardiopatía isquémica, son necesarios 2-3 años para equiparar el riesgo a los que nunca habían fumado. La continuación del hábito de fumar, tras un infarto de miocardio, aumenta el riesgo de reinfartos y muerte, mientras que su abandono conlleva un mejor pronóstico, por ejemplo tras angioplastia coronaria ⁽¹²³⁾.

Paradójicamente, se ha observado que el pronóstico y la respuesta al tratamiento trombolítico, tras un infarto de miocardio, son mejores en los fumadores, lo que puede ser explicado por el hecho de que suelen tener los

infartos en una edad más joven, y un grado de aterosclerosis coronaria menos avanzada ⁽¹²⁴⁾.

Conviene añadir, que el efecto negativo del tabaco, también influye en los llamados fumadores pasivos. Un metaanálisis ⁽¹²⁵⁾ en el que se incluyen 18 estudios epidemiológicos sobre este tabaquismo, ha encontrado un incremento del 25% en el riesgo de enfermedad coronaria, con una relación significativa dosis-respuesta; el aumento es del 23% para los fumadores expuestos al humo de 1 a 19 cigarrillos, y del 31% para los expuestos a más de 20 cigarrillos.

1.2.3. Factores de riesgo modificables menores

Son muchos los factores de riesgo que, sin ser tan determinantes e influyentes en la enfermedad cardiovascular, también pueden formar parte de su desarrollo. Entre ellos, pueden citarse el consumo excesivo de alcohol ⁽¹²⁶⁾, hiperuricemia ^(12, 13), microalbuminuria ^(127, 128), factores psicosociales ⁽¹²⁹⁾, etc.

1.3. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El mecanismo etiológico común que actúa como desencadenante de todos los eventos cardiovasculares, la aterosclerosis, es un proceso inflamatorio crónico intravascular, que progresa a lo largo de la vida y que, tras una etapa silente de duración variable, se manifiesta clínicamente de diversas maneras (síndrome coronario agudo, ictus isquémico, etc.). Por su importancia en el desarrollo de estas enfermedades, vamos a centrarnos en el desarrollo del proceso de aterosclerosis.

1.3.1. Aterosclerosis

En este proceso confluyen varios mecanismos, siendo decisiva la interacción entre el endotelio y la placa de ateroma ⁽¹³⁰⁾.

1.3.1.1. Endotelio vascular

El papel del endotelio es crucial en la fisiopatología de la arteriosclerosis ⁽¹³¹⁾; no sólo constituye una barrera altamente selectiva, que separa las células sanguíneas del resto de tejidos, sino que presenta una importante actividad metabólica, sintetizando gran número de sustancias:

- vasoactivas y anticoagulantes, gracias a las cuales la superficie endotelial no es trombogénica
- vasodilatadoras, como derivados del óxido nítrico ^(132, 133)
- fibrinolíticas, como el plasminógeno
- procoagulantes, como el factor von Willebrand ⁽¹³⁴⁾
- moléculas con actividad vasoconstrictora como la endotelina, la enzima convertidora de angiotensina, los factores de crecimiento plaquetarios ⁽¹³⁵⁾, etc.
- moléculas reguladoras del crecimiento y citocinas

proporcionando todas ellas una superficie no adherente a los leucocitos y otras células circulantes.

Por efecto de estímulos nocivos como hipertensión, hipercolesterolemia y otros factores de daño vascular, se altera la función endotelial, disminuyendo la producción de óxido nítrico (NO) ^(136, 137), lo que provoca vasoconstricción y pérdida del equilibrio homeostático; esta alteración facilita la inflamación, que conduce a la oxidación de las lipoproteínas y a la formación de las células espumosas, que son las precursoras de la placa aterosclerótica. Además, la disminución de NO lleva a la proliferación de células de músculo liso, depósito de matriz extracelular, activación de plaquetas y formación del trombo ^(138, 139).

Como respuesta al consecuente aumento del estrés parietal, se modifica la actividad de los promotores de diversos genes en las células de la pared endotelial, dando lugar a un incremento en la producción de diferentes moléculas, que facilitan los fenómenos de adhesión celular.

Además, se sintetizan y liberan otras sustancias, que favorecen la unión de la cLDL ^(140, 141) al endotelio y a la célula muscular lisa, y estimulan la transcripción del gen de los receptores de cLDL, facilitándose todo el proceso de creación de la placa de ateroma ⁽¹⁴²⁾.

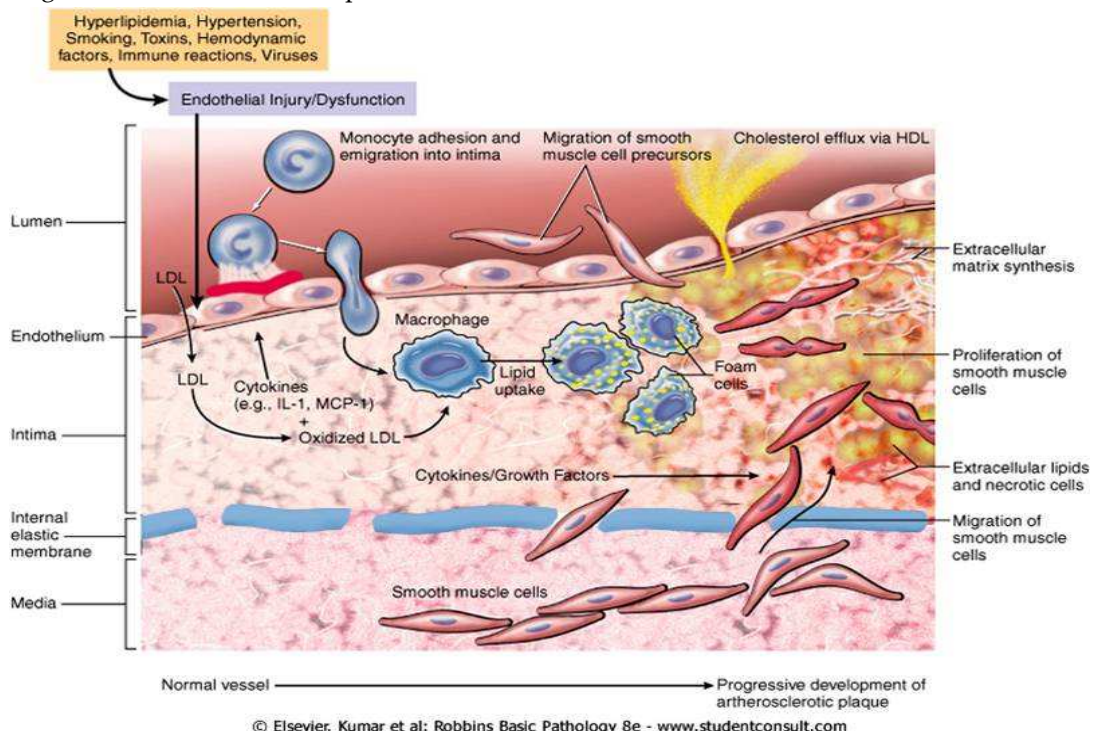
1.3.1.2. Placa de ateroma

El precursor de este proceso es la llamada “estría grasa”, cuya formación parece deberse a un acúmulo localizado de lipoproteínas de baja densidad, en ciertas regiones de la capa íntima arterial, proceso que se ve favorecido por el efecto de los diferentes factores clásicos de riesgo cardiovascular ^(143, 144) sobre el endotelio vascular. Figura 1.

Estas lipoproteínas, una vez en el espacio extracelular de la íntima, y a salvo de los antioxidantes del plasma, sufren una serie de modificaciones oxidativas, activando a las células endoteliales ^(145, 146).

La liberación de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento a ese nivel, favorece la migración de los mononucleares hacia la íntima, transformándose en macrófagos. La captación por estas células de las partículas de LDL oxidada, a través de una endocitosis mediada por receptores, da a los macrófagos un aspecto “espumoso” al microscopio, motivo por el que se han llamado células espumosas ^(147, 148).

Figura 1. Formación de la placa de ateroma.



La captación de lípidos por el macrófago, en un intento de minimizar el daño de la LDL oxidada sobre las células endoteliales y musculares lisas, constituye el paso inicial del proceso inflamatorio ⁽¹⁴³⁾. Los macrófagos actúan como células presentadoras de antígeno y secretan citocinas, quimiocinas, moléculas estimulantes del crecimiento, metaloproteinasas y aniones superóxido, que pueden lesionar las células endoteliales vecinas, dando lugar a una autopropagación de la lesión endotelial.

Muchas de estas moléculas liberadas, estimulan la mitosis de las células musculares lisas de la pared arterial, así como la migración de fibroblastos, favoreciendo la formación de tejido fibroso, y dando lugar a una lesión fibromuscular proliferativa a nivel del espacio subendotelial ^(149, 150). Al mismo tiempo, la liberación de proteasas, la muerte de las células espumosas y musculares, y la acción tóxica de la LDL oxidada, da lugar a la constitución de un núcleo necrótico, constituido por todos estos restos celulares y por gran cantidad de lipoproteína oxidada. Como consecuencia de este proceso, la estría grasa evoluciona a placa arteriosclerótica ^(144, 145), constituida por una cubierta de tejido fibromuscular y un núcleo de material necrótico. Todo ello, va acompañado de un constante proceso inflamatorio, con liberación continua de moléculas ⁽¹⁵¹⁾ como PCR, TNF-alfa, IL-6, IL-18, mieloperoxidasa (MPO), etc.

Las células espumosas pasan al torrente circulatorio, transportando hasta el bazo y ganglios linfáticos, los lípidos fagocitados en la pared arterial, y quedando el tejido subendotelial expuesto al flujo sanguíneo. Esto favorece la agregación de plaquetas a dicho nivel, produciendo un trombo mural con liberación de citocinas y factores de crecimiento, que contribuyen a la migración y proliferación de células musculares lisas y macrófagos ⁽¹⁵²⁾. De esta forma las plaquetas, además de iniciar la formación del trombo intraluminal, responsable de la aparición de los síndromes coronarios agudos, tienen un papel relevante en la formación y progresión de la placa de ateroma.

El esquema evolutivo en la formación de la placa, en relación con el tiempo, se observa en la figura 2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

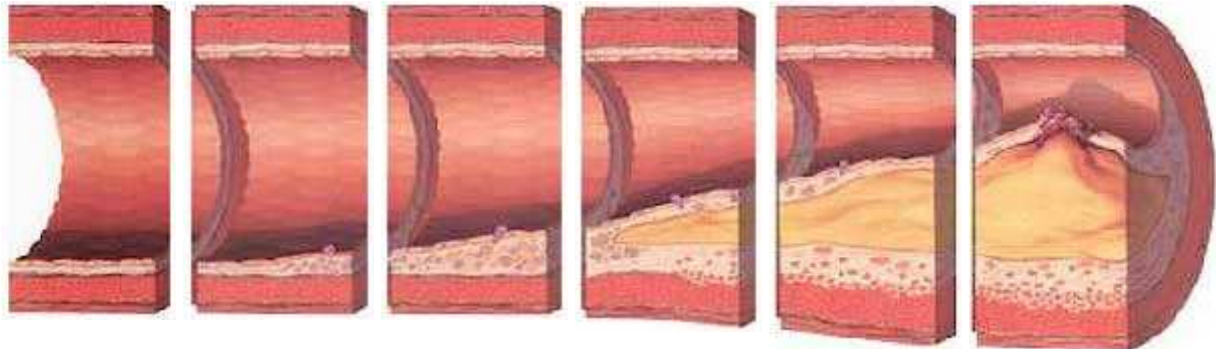
Etapa Asintomática	Etapa Asintomática o Sintomática
---------------------------	---

MECANISMO PRINCIPAL DE CRECIMIENTO

Crecimiento principalmente por la acumulación de lípidos	Incremento acelerado de músculo liso y colágeno	Trombosis, hematoma
--	---	---------------------

PRIMERA MANIFESTACIÓN

- A partir de la 1ª. década	- A partir de la 3a. década	- A partir de la 4a. década
------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------



NOMENCLATURA Y DESCRIPCIÓN

Lesión inicial	Estría grasa	Lesión Intermedia	Ateroma	Fibroateroma	Placa complicada
<ul style="list-style-type: none"> •Tejido "normal" • Infiltración de Macrófagos. •Células espumosas aisladas. 	<ul style="list-style-type: none"> •Principalmente acumulación intracelular de lípidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Formación de la Estría grasa y de los pequeños depósitos extracelulares de lípidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Formación de la Estría grasa y del núcleo de lípidos extracelulares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo de lípidos y capuchón fibroso, múltiples núcleos de lípidos y capuchón fibroso, o principalmente calcificados. 	<ul style="list-style-type: none"> •Defectos en la superficie, fisuras, fractura, hematoma, y trombosis

Años de Edad

0	10	15	30	40	50	60
----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Figura 2. Evolución de la aterosclerosis.Fuente: Cardio Care Solutions, S.C. 2001.

La aparición de la fase sintomática de la aterosclerosis, viene determinada por la ruptura en la capa fibrosa de la placa, y ulterior exposición del material, altamente trombogénico de su interior, al torrente circulatorio, culminando con la formación de un trombo que ocluye la luz del vaso y el flujo sanguíneo ⁽¹⁴³⁾.

1.3.2. Cardiopatía isquémica

1.3.2.1. Generalidades

Se considera la existencia de este un cuadro de este tipo, cuando parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; o sea, surge cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de él, por dicha capa muscular.

La causa última más frecuente de isquemia miocárdica, es la formación de una lesión aterosclerótica, en una o más arterias epicárdicas, que disminuye la circulación al miocardio, ocasionando una perfusión insuficiente de la zona subsidiaria de la arteria coronaria afectada ⁽¹⁵³⁾. En la mayoría de los casos, hay un largo período de aterosclerosis coronaria silenciosa, y lentamente progresiva, antes de que los daños cursen con manifestaciones clínicas.

Las formas de presentación son variadas, e incluyen la angina de pecho estable, isquemia silente, angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y muerte súbita.

1.3.2.2. Síndrome coronario agudo (SCA)

Bajo este término, se incluyen diferentes entidades clínicas que comparten un sustrato fisiopatológico común, cuya evolución desemboca en la isquemia coronaria aguda; engloba desde la angina inestable, hasta el infarto agudo de miocardio; la diferenciación entre ambas, viene determinada por la presencia de necrosis miocárdica, asociada a isquemia, y que es definitiva de infarto. Este síndrome, que acaba con obstrucción completa al flujo coronario, comienza a desarrollarse a los 15-30 minutos de isquemia severa, y progresa desde el subendocardio al subepicardio; no obstante, la reperfusión, puede salvar al miocardio de que se produzca la necrosis.

La clínica producida por las distintas formas de SCA, permite dividirlos en dos grupos, atendiendo al resultado del electrocardiograma: con elevación del segmento ST (infarto agudo de miocardio) o sin elevación (IAM no Q y angina inestable). Además, dependiendo de la elevación o no de marcadores

de necrosis miocárdica, se habla de infarto propiamente dicho, o de angina inestable.

La causa de este síndrome es la formación de un trombo, sobre la rotura o erosión de una placa aterosclerótica, originada como respuesta inflamatoria ante agresiones o estímulos nocivos como hipertensión, diabetes, tabaco, dislipemia, obesidad y otros factores, produciéndose una reducción aguda del flujo coronario y de la oxigenación miocárdica. La presentación clínica y el pronóstico, dependen de la localización anatómica de la obstrucción, así como de la severidad y duración de la isquemia miocárdica.

El diagnóstico del síndrome coronario agudo debe basarse, por tanto, en las alteraciones electrocardiográficas y enzimáticas, y, sobre todo, en la historia clínica, con especial incidencia en el análisis de los principales factores de riesgo.

Como es sabido, su importancia es elevada, ya que en los últimos diez años ha sido responsable de hasta un 29% de los fallecimientos en los países industrializados ^(154, 155), siendo la primera causa de muerte en varones mayores de 45 años, y en mujeres mayores de 65 ⁽¹⁵⁶⁾. De forma global, supone el tercer motivo de hospitalización de corta duración, con un elevado coste por estancia hospitalaria, y representa el principal motivo de invalidez permanente prematura ⁽¹⁵⁷⁾, suponiendo el 19% de las prestaciones por esta causa.

No obstante, recientemente, en los países industrializados se ha evidenciado una disminución progresiva de la mortalidad por este síndrome, tanto por la reducción del número de casos nuevos, como por las mejoras terapéuticas en el tratamiento en la fase aguda. De forma similar, en España, en los últimos cuarenta años, se ha mantenido esta tendencia, para todos los grupos de edad ⁽¹⁵⁸⁾.

1.4. GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

De forma general, se ha observado que los individuos con antecedentes familiares de enfermedad coronaria, especialmente con presentación clínica precoz (antes de 55 años para varones y 65 años para mujeres), tienen riesgo aumentado de cardiopatía isquémica ⁽¹⁵⁹⁾, tanto más cuanto más precoz ha

sido el antecedente familiar, y mayor ha sido el número de miembros afectados ^(90, 160), lo que obliga a pensar en la posible existencia de algún componente genético asociado.

Desde el punto de vista genético, la enfermedad cardíaca se define como una enfermedad compleja, aunque existen formas de presentación de herencia mendeliana simple, como la hipercolesterolemia familiar homocigota, causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor de la cLDL. La principal diferencia entre ambas formas (compleja y mendeliana simple), consiste en que esta última está causada por mutaciones en un gen, que ocasiona un cambio funcional deletéreo en la proteína codificada y, por lo tanto, implican un riesgo elevado de que aparezca la enfermedad, mientras que las complejas tienen su causa en la interacción entre polimorfismos de pequeño efecto en múltiples genes, con factores de riesgo ambientales.

Con el objetivo de poder identificar los posibles genes causales de la enfermedad cardíaca, se han empleado estudios de ligamiento y de asociación. Los primeros, siguen un diseño de estudio familiar, en el que se genotifican microsatélites distribuidos por todo el genoma ^(161, 162, 163).

Los estudios de asociación, generalmente, tienen un diseño de casos y controles, y se estudian genes candidatos implicados en la fisiología de la enfermedad, de modo que se basan en una hipótesis previa; mediante la comparación de las frecuencias de polimorfismos genéticos entre casos y controles, se concluye si el gen se encuentra o no asociado con la enfermedad. Los más usados en estos estudios son los polimorfismos de nucleótido simple (SNP), consistentes en el cambio de una base en la secuencia de ADN ⁽¹⁶⁴⁾.

Los genes que parecen estar asociados a infarto y enfermedad coronaria, se agrupan en regiones relacionadas con: metabolismo de lípidos, integridad del endotelio, proceso trombótico e inflamación arterial. Así, dentro de los diferentes grupos podemos encontrar los siguientes genes y polimorfismos:

1.4.1. Genes implicados en el control de la presión arterial

1.4.1.1. *Polimorfismo M235T del gen que codifica el angiotensinógeno* ⁽¹⁶⁵⁾. Esta proteína, de síntesis principalmente hepática, participa en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y actúa como sustrato de la renina, que la transforma a angiotensina I, convirtiéndose que a su vez en angiotensina II, con potente efecto vasoconstrictor.

La sustitución en la molécula de una timina por citosina, da lugar a un cambio de aminoácidos (metionina por treonina) en la posición 235 de la proteína; el resultado es la aparición de variantes proteicas relacionadas con un aumento de la presión arterial.

1.4.1.2. *Polimorfismo inserción/delección del gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)* ⁽¹⁶⁶⁾. Cataliza la conversión de angiotensina I en el péptido fisiológicamente activo, angiotensina II, que controla el balance electrolítico en los fluidos, y la presión sanguínea, por medio del sistema renina-angiotensina.

La presencia (inserción, I), o ausencia (delección, D) de una secuencia *alu* repetitiva, que consta de 287 pares de bases en el intrón 16 del gen, se relaciona con los niveles circulantes de la enzima. El alelo D (delección), está asociado a una mayor predisposición a desarrollar hipertensión arterial esencial, lo que favorece el padecimiento de patologías cardiovasculares.

1.4.1.3. *Gen KCNMB1* ⁽¹⁶⁷⁾. La proteína que codifica, regula la actividad de un canal de potasio que controla el tono vascular; se ha identificado una mutación que conlleva una mayor funcionalidad del canal, con desarrollo de vasoconstricción, y cifras más altas de presión arterial diastólica.

1.4.2. Genes relacionados con el metabolismo lipídico

1.4.2.1. *Metabolismo del colesterol*

El factor más importante, en relación con ese metabolismo, es el polimorfismo de ApoE ^(168, 169, 170); se trata de una lipoproteína que interviene en la homeostasis del colesterol, y en el catabolismo de las proteínas ricas en triglicéridos, de la que se conocen tres isoformas: e2, e3 y e4. Un individuo

en particular, puede ser homocigoto (e2;e2, e3;e3, o e4;e4) para cualquiera de ellas, o heterocigoto para la posible combinación de las mismas (e2;e3, e2;e4, e3;e4). En ese sentido, se ha encontrado una clara correlación entre los valores de colesterol en plasma, y la presencia de algunas isoformas; así, los individuos con dos formas de Apo e4 (e4;e4) presentan mayores valores de colesterol circulante, mientras que los individuos con dos copias de Apo e2 (e2;e2), muestran valores menores. De modo que, la determinación del perfil de alelos de ApoE de un individuo, permitiría predecir su predisposición a desarrollar hipercolesterolemia y, por tanto, a presentar mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Otro factor, implicado en el transporte del colesterol desde los macrófagos hasta el hígado, para ser excretado por la bilis ⁽¹⁷¹⁾, está en relación con las mutaciones de los genes ABCA1 y ABCG1, que codifican las proteínas transportadoras.

1.4.2.2. Metabolismo de cLDL

Está influido por varios polimorfismos, que generan modificaciones a nivel del receptor de esta lipoproteína. Uno de ellos (polimorfismo en ApoB) altera su estructura, variando la unión al receptor, lo que causa anomalías en el transporte lipídico ^(172, 173, 174). Otros polimorfismos tienen efectos similares al actuar sobre otros puntos del receptor, entre ellos SNP rs599839 (1p13.1), localizada en la región intergénica colindante con los genes PDRC1/CELSR2/SORT1; aunque de los dos primeros no se tiene clara su función, SORT1 (sortilina1) codifica un receptor multiligando de superficie, que une la proteína asociada al receptor cLDL, a la lipoproteinlipasa y a la apolipoproteína A5, participado en la endocitosis y tráfico intracelular de proteínas ⁽¹⁷⁵⁾.

Se conoce un polimorfismo, SNP rs11206510, del gen que codifica la PSCK9 (serín proteasa 9), asociado a una forma de hipercolesterolemia autosómica dominante, cuya función es la de unirse a los receptores de cLDL, llevándolos a una ruta de degradación que impide su reciclaje, lo que aumentaría la concentración circulante de cLDL ⁽¹⁷¹⁾.

Poco conocida, aunque responsable de enfermedad coronaria prematura, autosómica dominante, es la mutación en el gen de la LRP6

(proteína 6 relacionada con el receptor de la cLDL), por su implicación en el transporte de esta lipoproteína.

1.4.2.3. *Metabolismo de cHDL*

En este caso se trata de polimorfismos que provocan disminución de la concentración de cHDL.

Entre ellos destacan el TaqIbeta/G+279A de CETP (proteína transportadora de ésteres de colesterol), asociado a niveles altos de actividad CETP en plasma, y el del gen GALNT2 que codifica la N-acetil-galactosaminil-transferasa 2, con un efecto similar en ambos casos^(176, 177).

1.4.2.4. *Metabolismo de los triglicéridos*

La mutación más importante es la que afecta al gen MTP (proteína microsomal de transferencia de triglicéridos), cuya misión es la de transferirlos a las lipoproteínas que contienen ApoB nacientes, durante su formación; la alteración de esta transferencia, modifica el mecanismo de síntesis y secreción de las lipoproteínas cLDL, cVLDL y quilomicrones, con aumento de su concentración en sangre.

De entre los polimorfismos implicados en la alteración de este metabolismo, destacamos los que provocan variantes de cambio de sentido S19W y del promotor-1131T/C de ApoA5, asociados con un aumento en los niveles de triglicéridos^(178, 179). Esta apolipoproteína, presente en bajas concentraciones, se secreta a la circulación ligada al cHDL y los quilomicrones; algunos estudios indican que reduce la concentración sérica de TG, por estimulación de lipoproteinlipasa e inhibición de la producción de VLDL-TG en hígado⁽¹⁸⁰⁾; en ese sentido, se ha sugerido que juega un papel importante en la hidrólisis de los componentes lipídicos de las lipoproteínas, siendo clave en la unión a los proteoglicanos de membrana plasmática de la célula endotelial⁽¹⁸¹⁾.

Otros SNP, son los que corresponden a los genes GCKR, ANGPTL3 y MLXIPL. El primero codifica un regulador para una glucokinasa, y el segundo para la angiopoyetina-like3, que participan en el metabolismo de los TG; el tercero, codifica un factor de transcripción, que conecta el flujo hepático de carbohidratos con la síntesis de ácidos grasos.

Los polimorfismos D9N y N291S en el gen de la lipoproteína lipasa, también se asocian con niveles altos de triglicéridos.

1.4.3. Genes relacionados con inflamación arterial

Destacamos las mutaciones en los genes ALOX5AP y LTA4, responsables de la codificación de proteínas proinflamatorias y proaterogénicas, que participan en la síntesis de leucotrienos (lípidos importantes en procesos de inflamación).

1.4.4. Genes relacionados con procesos trombóticos

1.4.4.1. *Polimorfismo en rs6922269/C677T*, localizado en el gen MTHFR⁽¹⁸²⁾, que codifica la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa que actúa como catalizador en la reducción del 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-metilTHF) a 5-metilTHF, el cual participa en la remetilación de homocisteína para obtener metionina; la variante polimórfica C677T produce una versión termolábil de la enzima, que presenta menor actividad, influyendo en el aumento de los niveles séricos de homocisteína, lo que incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y trombosis venosa en adultos.

Existe un tipo de mutación, homocigótica, muy poco frecuente, que causa la deficiencia severa de esta enzima⁽¹⁸³⁾. La frecuencia alélica de la versión termolábil es del 35% de la población, apareciendo en forma homocigótica⁽¹⁸⁴⁾ en el 12%. Además, la coexistencia de una carencia nutricional de ácido fólico, puede presentar elevaciones moderadas⁽¹⁸⁵⁾ de la homocisteína (50%).

El polimorfismo G894T en el gen NOS3 (Glu298Asp), y la variante por repetición (VNTR) de 27 pares de bases en el intrón 4 (4a/b), también contribuyen a incrementar la concentración de homocisteína, a través de un efecto indirecto sobre el catabolismo del folato⁽¹⁸⁶⁾.

1.4.4.2. *Déficit de Cistationina Sintasa*, deficiencia homocigótica que se hereda de forma autonómica recesiva⁽¹⁸⁷⁾, siendo relativamente frecuente, ya que un 0,3 a 1% de la población general es portadora de un defecto, en uno de los alelos del gen que codifica la enzima. Los pacientes con este déficit

pueden presentar eventos vasculares, antes de los 30 años, en aproximadamente la mitad de los homocigotos no tratados.

1.4.4.3. *Déficit de Metionina Sintetasa*, su actividad está modificada debido a una alteración genética del metabolismo del que actúa como cofactor ⁽¹⁸⁸⁾ de su actividad, la vitamina B12.

1.4.4.4. *Polimorfismo R506Q del gen del factor V Leiden* ⁽¹⁸⁹⁾. Esta variación genética se hereda de manera autosómica dominante, y consiste en la sustitución de la arginina (R), en la posición 506, por glutamina (G).

El factor Leiden es el nombre dado a una variante del factor V de la coagulación que causa hipercoagulabilidad, ya que no puede ser inactivada por la proteína C activada, de manera que la cascada de la coagulación no cesa, facilitándose la superproducción de trombina, que conduce a la generación excesiva de fibrina e hipercoagulación.

1.4.4.5. *Polimorfismo G20210A del gen de la protrombina* ⁽¹⁹⁰⁾. Es un defecto autosómico dominante, caracterizado por una sustitución de guanina por adenina, en la posición 20210 del gen de la protrombina. Esta variante, en la zona del promotor, no provoca alteración estructural de la molécula, aunque sí de sus niveles en plasma, que se incrementan, aumentando el riesgo de sufrir trombosis. La frecuencia de este polimorfismo en pacientes con trombosis oscila entre el 6,2 y el 17,2%, mientras que en personas sanas es del 2%.

1.4.5. Genes implicados en fibrinólisis

El inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) es un inhibidor serina proteasa con una semivida de 6-10 minutos, sintetizado por células endoteliales, adipocitos y hepatocitos ⁽¹⁹¹⁾. Está presente en los gránulos alfa de las plaquetas y en el plasma, donde circula en forma activa ligado a una proteína estabilizadora (vitronectina). La síntesis de PAI-1 a nivel endotelial aumenta por IL-1, factor de necrosis tumoral alfa o trombina, mientras que la insulina sería el principal regulador de su síntesis a nivel del hepatocito.

Su función consiste en inhibir al activador tisular del plasminógeno (tPA) y la uroquinasa (uPA), que son los activadores del plasminógeno, y en consecuencia, de la fibrinólisis.

El gen que lo codifica, se localiza en el cromosoma 7, y contiene 9 exones y 8 intrones. El polimorfismo más estudiado, consiste en la presencia de 4 ó 5 Guaninas (4G/5G) en la posición 675 del gen ⁽¹⁹²⁾, y se ha asociado con niveles plasmáticos basales de PAI-1 más elevados, lo que favorece una mayor inhibición de la fibrinólisis.

1.4.6. Genes implicados en la aterosclerosis y regeneración vascular.

1.4.6.1. Mutaciones en la región cromosomal 9p21 de los genes CDKN2A, CDKN2B Y ANRIL. La expresión de estos genes, en tejidos ateroscleróticos, se asocia con enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio ^(193, 194, 195).

1.4.6.2. SNP rs17228212 del gen SMAD3. Codifica un modulador transcripcional (activado por el factor de crecimiento TGF beta), que participa en el crecimiento y la inhibición celular, procesos fundamentales en la progresión de la placa aterosclerótica ⁽¹⁹⁶⁾.

1.4.6.3. SNP rs501120 localizado en el gen CXCL12. Codifica una quimiocina con un papel importante en regeneración tisular, en cardiopatía isquémica y angiogénesis, a través de su actividad de reclutamiento de células progenitoras endoteliales ⁽¹⁹⁷⁾.

1.5. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO SUBCLÍNICO

Aunque está muy difundido que los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (tabaquismo, diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia), explican “tan sólo un 50%” de los casos que acaban progresando a enfermedad cardiovascular, la exposición a los mismos es muy frecuente (más del 80%) en personas con ECV ^(198, 199), pudiendo llegar a explicar alrededor del 75% de su incidencia ⁽²⁰⁰⁾.

No obstante, se han abierto diferentes líneas de investigación sobre los factores de riesgo, así como posibles causas genéticas de la enfermedad

coronaria, que pueden ayudar a descubrir nuevas vías relacionadas con la aterosclerosis, principal factor etiológico de la misma ⁽²⁰¹⁾.

En ese sentido, durante los últimos años, se han acumulado un número significativo de experiencias que implican, a células y moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica, en el proceso de la lesión vascular relacionada con la arteriosclerosis y la ateromatosis. El papel que ambas juegan en el origen intercelular de la lesión vascular, no es propiamente inmunitario, sino que es un ejemplo de las consecuencias fisiopatológicas de la cascada de eventos, que relacionan la inmunidad con la inflamación.

La aparición en plasma de diversas sustancias originadas en esas reacciones, puede emplearse en la actualidad, y mucho más en el futuro, como marcadores de riesgo y de lesión vascular latente y/o subclínica. Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible, y su aplicación clínica podrá llegar a ser quizás obligada, en la clínica cardiovascular de los próximos años ⁽²⁰²⁾.

Lo que más llama la atención al analizar los factores de inflamación, oxidación, disfunción endotelial, trombosis, etc., es su estrecha relación con los factores de riesgo clásicos; es decir, que más que referirnos a “nuevos” marcadores de riesgo, cuando hablamos de estos marcadores celulares y humorales, nos estamos aproximando a la explicación fisiopatológica última del daño vascular causado por la dislipemia, hipertensión, tabaco, alcohol, hormonas, factores dietéticos, sedentarismo, etc.

A su vez, el efecto beneficioso del tratamiento en las situaciones clínicas que comportan daño vascular se ejerce, al menos parcialmente, a través de la inhibición de procesos moleculares relacionados con la interacción celular implicada en estos procesos (inflamatorios, oxidativos, etc.).

En la pared arterial ocurre un proceso molecular y humoral, que conlleva cambios estructurales y funcionales responsables de la liberación de gran variedad de sustancias al torrente circulatorio, relacionadas con la lesión endotelial, formación y progresión de la placa aterosclerótica, etc.

A continuación se describen algunos de los marcadores asociados a estos procesos:

1.5.1. Marcadores de inflamación

El proceso inflamatorio tiene un papel importante en la aterogénesis, tanto durante el desarrollo de la placa aterosclerótica, como durante la fisura aguda o erosión de la misma ^(203, 204). No obstante, los marcadores de inflamación más discutidos en la literatura, suelen ser proteínas no relacionadas directamente con la lesión inflamatoria vascular; de hecho, se producen en el hígado, como respuesta a diversas citoquinas, ya que cualquier proceso inflamatorio eleva estos marcadores. Aunque son varias las moléculas que parecen estar relacionadas con el inicio del proceso aterosclerótico, entre todas ellas podemos destacar la proteína C reactiva ultrasensible, citoquinas, entre ellas la interleukina-6, fibrinógeno (considerado también como marcador trombogénico), CD-40 ligando soluble, amiloide sérico A, etc.

1.5.1.1. Proteína C Reactiva ultrasensible (hsPCR)

Pertenece a la familia de las pentaxinas, y se caracteriza por presentar en su estructura 5 subunidades globulares (figura 3), con un peso molecular de 118 kDa. Fue descrita por primera vez en 1930, tras descubrirse una molécula que reaccionaba con el polisacárido C de la pared de *Streptococcus pneumoniae* ^(205, 206, 207).

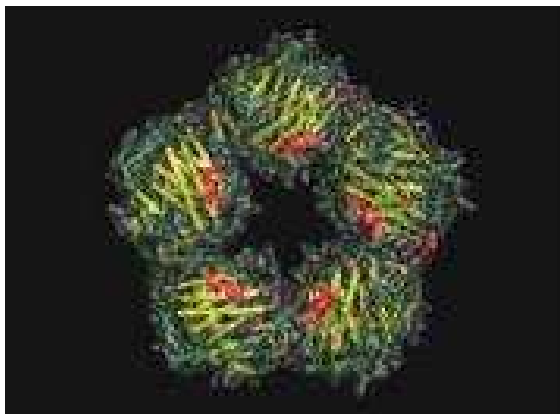


Figura.3. Estructura tridimensional de PCR.

(Fuente: Heres F, et al. Proteína C reactiva y enfermedad arterial coronaria. Rev Cub Cardiol Cir Caridiovasc. 2011; 17:69-80).

Es sintetizada principalmente en el hígado, en respuesta a procesos que desencadenan la cascada inflamatoria ^(208, 209, 210), de tal forma que es un

reactante de fase aguda y se incrementa en suero en una gran variedad de enfermedades inflamatorias; también se ha sugerido que desempeña un papel importante en la inmunidad innata, como un sistema de defensa temprano contra infecciones. Su vida media es de 19 horas, sin presentar variaciones con el ritmo circadiano, por lo que es una proteína útil para el diagnóstico en enfermedades infecciosas e inflamatorias ^(211, 212).

Históricamente, se ha cuantificado mediante inmunoturbidimetría e inmunonefelometría, aunque no son técnicas con una sensibilidad suficiente para detectar los valores reducidos que hacen referencia al riesgo cardiovascular ^(213, 214). Posteriormente, se utilizaron técnicas inmunoquímicas para incrementar la señal detectable, pudiendo medir concentraciones de 0,15 mg/L, niveles necesarios para detectar los valores relacionados con el riesgo cardiovascular ⁽²¹⁵⁾; la técnica empleada es un enzimoimmunoensayo (ELISA), con anticuerpos policlonales, cuya elevada sensibilidad permite hablar de “ultrasensible”.

A partir de los años 90, distintas observaciones, hallaron niveles aumentados de hsPCR, en pacientes que habían sufrido infarto agudo de miocardio, angina inestable o enfermedad arterial crónica. Esto dirigió la atención a su posible vinculación con la formación de la placa aterogénica ^(216, 217, 218, 219), pensándose que este proceso generaría un aumento de la proteína y ésta, a su vez, estimularía distintos factores “pro-aterogénicos” que potenciarían la reacción.

Varios estudios prospectivos han demostrado que aumentos de los niveles de este marcador, se asocian a mayor cantidad de eventos cardiovasculares ⁽²²⁰⁾; en base a estos hallazgos, en el año 2003, la American Heart Association junto con el Centre for Disease Control and Prevention (CDC) ⁽²²¹⁾, recomendaron la medición de esta molécula en pacientes que presentan riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares; en función de ese resultado se clasificaría al individuo como de riesgo bajo para valores menores a 1 mg/L, intermedio cuando se encontraba entre 1 y 3 mg/L, y alto para valores superiores a 3 mg/L.

Los resultados de la hsPCR, dentro de los rangos mencionados, han demostrado sensibilidad y especificidad para detectar eventos vasculares, no sólo en la circulación coronaria, sino también en la periférica y cerebral

^{(216)/222}. Su empleo, en diferentes protocolos de investigación, ha demostrado ser un marcador sensible y específico, que permite identificar precozmente, individuos con riesgo cardiovascular ^(222, 223, 224, 225).

La proteína C reactiva presenta tanto actividad antiinflamatoria como efecto proinflamatorio, lo que podría contribuir a la progresión de la aterosclerosis y a la producción de fenómenos isquémicos ^(226, 227, 228); en ese sentido, se ha descrito su implicación en varios procesos capaces de mantener la inflamación y, por tanto, la progresión de la arteriosclerosis:

- Activación de la vía clásica del complemento, al unirse a los receptores de las inmunoglobulinas de las células B, desencadenando la producción de citocinas y complemento, que pueden perpetuar la inflamación ^(229, 230).

- Inducción de cambios en la célula endotelial y en la muscular de la pared del vaso, asociados con arteriosclerosis ⁽²³¹⁾.

- Unión con moléculas de cLDL, formando el complejo PCR-cLDL, que es opsonizado por los macrófagos generando células espumosas, lo que mantiene la inflamación ⁽²³²⁾.

- Disminución en la producción de óxido nítrico en la célula endotelial ^(227/233), que podría facilitar que la misma fuera destruida por los CD4 y mantener así la progresión de la arteriosclerosis.

Los valores elevados de hsPCR se han relacionado con diversos factores como HTA, aumento del índice de masa corporal, diabetes, obesidad, terapia hormonal sustitutiva y las infecciones e inflamaciones crónicas ⁽²³³⁾. Por el contrario, la actividad física, pérdida de peso y el tratamiento con estatinas y fibratos, se relacionan con una disminución de los valores de la misma ⁽²³⁴⁾.

1.5.1.2. Citoquinas implicadas en el proceso inflamatorio. Interleukina 6(IL-6).

Como consecuencia de la presencia subendotelial de monocitos convertidos en macrófagos, debido a la existencia en el medio de sustancias activadoras como el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) y el factor estimulador de la transcripción (NF- κ B) de genes implicados en la producción de sustancias proinflamatorias, se generan potentes citoquinas en las paredes arteriales ⁽²³⁴⁾. Entre ellas destacan la interleukina 1 (IL-1b) y el

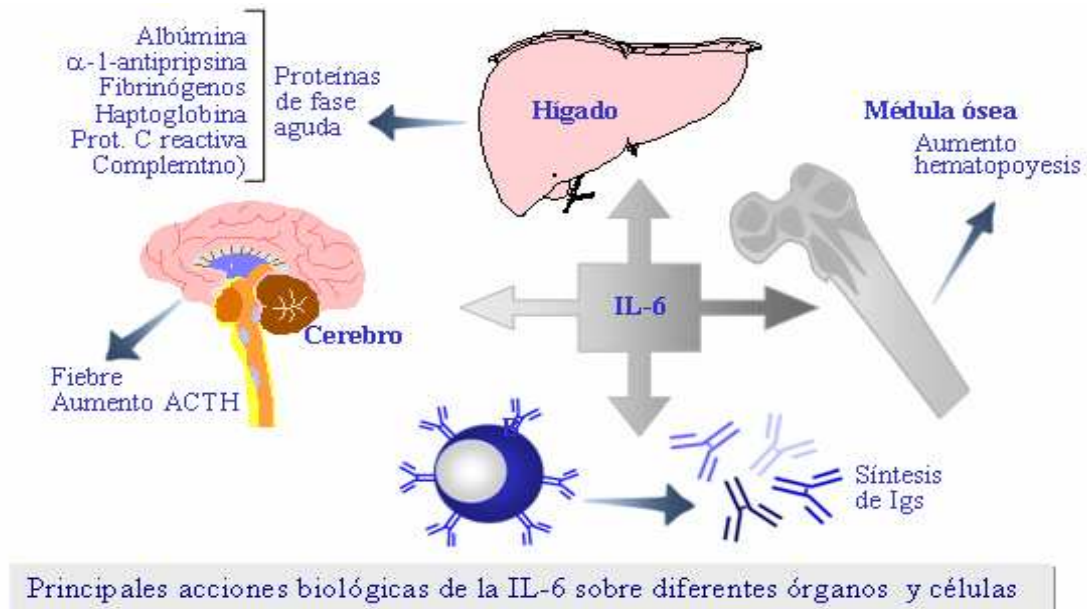
factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), que amplifican los fenómenos inflamatorios locales, activando a otras células, como linfocitos, que participan en la cascada inflamatoria junto a otras muchas interleukinas como la IL-6. El efecto conjunto, es la estimulación de la respuesta inmune local y la manifestación de efectos a distancia, como la producción de proteínas de fase aguda en el hígado (PCR ultrasensible, fibrinógeno, etc.). El $TNF\alpha$, además, es un potente inductor de NF-kB (también lo son IL-6 e IL-1b), con lo que cierra un círculo de lesión inflamatoria automantenida ⁽²³⁵⁾.

Entre otras sustancias importantes que tienen relación con estos sucesos biológicos, se encuentra el factor transformante del crecimiento ($TGF\beta$), con importantes implicaciones en la génesis de la fibrosis, que acompaña a la inflamación vascular y la de los órganos diana del proceso patológico cardiovascular ⁽²³⁵⁾. Sin embargo, hay que tener en cuenta otros factores de crecimiento secretados por células activadas, como el de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF), o el derivado de las plaquetas (PDGF), con acciones también sobre la proliferación de las células musculares lisas, que es inhibida por otras citoquinas linfocitarias, como puede ser el interferón gamma ($IFN\gamma$) ⁽²³⁶⁾.

Algunas de estas moléculas pueden ser detectadas en el plasma, y servir como marcadores del proceso inflamatorio vascular. De entre todas ellas, interleukina-6 ha sido la utilizada en este estudio.

Se trata de una proteína soluble, de bajo peso molecular, producida fundamentalmente por monocitos/macrófagos ⁽²³⁷⁾, fibroblastos ⁽²³⁸⁾, células endoteliales ⁽²³⁹⁾, linfocitos T y células del estroma de la médula ósea; actúa uniéndose con un receptor específico de alta afinidad, que está ampliamente distribuido en las células linfoides y no linfoides ⁽²⁴⁰⁾. Su función, (figura 4), tiene relación con la inflamación, defensa del huésped y daño tisular, siendo un mediador de vital importancia en las respuestas de fase aguda y, un importante factor encargado de la producción hepática de PCR ^(241, 242).

Figura 4. Acciones biológicas de la IL-6. Citocinas y quimiocinas. Immunology 2003.



Esta interleukina, participa en la patogénesis y evolución de la enfermedad vascular aterosclerótica ^(243, 244, 245), posee propiedades proinflamatorias, potencia la síntesis de metaloproteinasas (MMP) ⁽²⁴⁶⁾, la expresión de receptores de cLDL en los macrófagos con aumento de su captación, y la secreción de sustancias quimiotácticas.

Su concentración sérica puede reflejar la intensidad de la inflamación oculta de la placa ateromatosa ^(247, 248); además, recientes evidencias ⁽²⁴⁹⁾ indican que tanto el endotelio, estimulado por la hiperglucemia, como el tejido adiposo, pueden producir esta citocina. Algunos factores dietéticos, como la ingesta de alimentos ricos en ácidos grasos insaturados, o la ingesta moderada de etanol, pueden justificar el descenso observado de IL-6 circulante, al reducir la presencia de macrófagos subendoteliales, o por disminución del efecto de la LDL oxidada, en la pared vascular ⁽²⁵⁰⁾.

En un estudio prospectivo de seguimiento, en el que se incluyeron a 14916 individuos supuestamente sanos, Ridker y colaboradores ⁽²⁵¹⁾

analizaron los valores de IL-6 en 202 que desarrollaron un IAM, observando que aumentan, en relación con la presencia de un número mayor de factores de riesgo tradicionales.

1.5.1.3. Fibrinógeno

- Estructura y función

Es una glicoproteína plasmática de alto peso molecular (34 kDa), formada por tres pares de cadenas (alfa, beta, gamma), unidas por puentes disulfuro. Los tres genes que codifican la síntesis de cada una de ellas, se encuentran muy cercanos, uno de otro, en el cromosoma 4, habiendo estudios que sugieren que la regulación en la síntesis de las mismas, depende del gen de la cadena beta ⁽²⁵²⁾.

Los niveles de fibrinógeno están condicionados genéticamente; así el polimorfismo genético 455G>A se ha asociado con mayores niveles plasmáticos de esta molécula, y los individuos con este alelo podrían tener hasta un 40% más de riesgo para desarrollar un evento trombótico ⁽²⁵³⁾. Igualmente, niveles elevados de fibrinógeno, pueden deberse a la combinación del alelo 174G>C de la IL-6, y el 455G>A.

La síntesis de esta molécula se realiza en el hígado y circula en forma soluble; por acción de la trombina, en el proceso de coagulación, se transforma en fibrina que es insoluble. Sus funciones fundamentales son: mantener la viscosidad sanguínea, mediar en la agregación plaquetaria e intervenir en la reparación homeostática continua del endotelio vascular.

Actúa como proteína de fase aguda, y su concentración aumenta entre 2 a 20 veces como resultado de una respuesta inflamatoria, causada por agresiones físicas, químicas, infecciones bacterianas o virales, parásitos y neoplasias; esta elevación de sus niveles durante la fase aguda, se mantiene durante 3 a 5 días, y luego retorna gradualmente a su nivel basal, una vez resuelta la inflamación ⁽²⁵⁴⁾.

Tiene una vida media de 100 horas, y su catabolismo es mediado por la plasmina, que actúa sobre la molécula de fibrinógeno y de fibrina, generando los productos de degradación D y E, que inducen en los macrófagos la

producción de IL-6 y otros factores estimulantes de los hepatocitos, que producen un incremento en la síntesis de fibrinógeno; este último mecanismo es importante para la regulación de su nivel normal, y para las modificaciones en la reacción de fase aguda.

Estudios realizados en las dos últimas décadas, han mostrado la importancia que tienen la trombosis, el estado inflamatorio local y/o sistémico y la infección crónica, en la iniciación y progresión de la enfermedad arterial coronaria ⁽²⁵⁵⁾. En ese sentido, la formación de un trombo es un factor crítico como desencadenante de los síndromes coronarios agudos; además, se ha comprobado la implicación de la agregación plaquetaria, la activación del sistema de coagulación y, posteriormente, la formación del trombo, en el desarrollo de los cuadros de angina inestable, infarto agudo de miocardio y muerte súbita de origen coronario ⁽²⁵⁶⁾.

En la mayoría de los cuadros donde ocurre una trombosis coronaria, está presente el proceso de aterosclerosis; en el desarrollo de los mismos, el fibrinógeno tiene un papel importante, debido a diversos mecanismos fisiopatológicos:

- Infiltración de la pared arterial y aterogénesis: la molécula se deposita en la pared arterial, sobre todo en los puntos de formación de una placa aterosclerosa, donde es convertida a fibrina ⁽²⁵⁷⁾ que se acumula, al igual que los productos de su desintegración, suponiendo un estímulo para la migración y proliferación de células de músculo liso, con lo que se contribuye al crecimiento de la lesión.

- Incremento de la agregabilidad plaquetaria: en condiciones fisiológicas, las plaquetas circulan en un medio rico en fibrinógeno pero no se enlazan a él; una vez que ocurre el daño vascular se produce la activación plaquetaria, siendo el fibrinógeno responsable de la agregación, a través de la glicoproteína IIb/IIIa, que actúa como receptor del mismo.

- Aumento de la viscosidad plasmática: el fibrinógeno contribuye en un 30%, dado su alto peso molecular y forma asimétrica ⁽²⁵⁸⁾.

- Estudios y evidencia epidemiológica

Diversos estudios prospectivos, realizados en grupos poblacionales aparentemente sanos, y en pacientes con enfermedad vascular, han encontrado que los niveles elevados de fibrinógeno, constituyen un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica; entre ellos, destacan:

- Northwick Park Heart Study ⁽²⁵⁹⁾, tuvo como principal objetivo la determinación del compromiso trombótico en la cardiopatía isquémica, midiendo el papel de factores hemostáticos, junto a otros factores de riesgo cardiovascular. Encontraron que los niveles elevados de fibrinógeno, estaban fuertemente asociados a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, principalmente coronario; su valor predictivo fue estadísticamente superior al compararlo con el del colesterol.

- El Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) ⁽²⁶⁰⁾, mostró un sinergismo entre cLDL y fibrinógeno, observándose como los individuos con una elevación de ambos, en el tercil superior con respecto al tercil inferior, tuvieron un incremento de accidentes coronarios, mayor del doble, que cuando sólo tenían elevados los niveles de colesterol LDL.

- El Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) ⁽²⁰⁾, evidenció la relación entre los niveles de fibrinógeno, y el desarrollo de estenosis en las arterias carótidas; sus niveles se asociaron con un significativo riesgo relativo de enfermedad arterial coronaria de 1,48 en el hombre, y de 1,21 en la mujer.

- El Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) ⁽²⁶¹⁾, estudió 10500 varones con ausencia de enfermedad arterial coronaria, y asoció los niveles de fibrinógeno con riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.

- Scottish Heart Health Study (SHHS) ⁽²⁶²⁾, analizó individuos de ambos sexos, con y sin enfermedad cardiovascular, y presenta al fibrinógeno como un factor de riesgo independiente, para eventos coronarios en ambos sexos, con o sin accidente coronario previo.

- Physicians Health Study ⁽²⁶³⁾, comparó los niveles de fibrinógeno en 199 pacientes que tuvieron un infarto de miocardio, frente a 199 controles,

con edad y factores de riesgo similares; en los segundos, con niveles de fibrinógeno igual o mayor a 343 mg/dl, el riesgo de sufrir un infarto de miocardio se duplicó.

- Un metaanálisis ⁽²⁶⁴⁾ efectuado en 1993, analizó seis estudios epidemiológicos prospectivos, y concluyó que el fibrinógeno estaba asociado con infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Otros dos metaanálisis, que examinaron 12 y 22 estudios, concluyeron la relación entre fibrinógeno y enfermedad cardiovascular. Todos ellos recomiendan, y justifican, la inclusión del fibrinógeno plasmático en estudios de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Alguno de los estudios anteriormente citados, muestra la relación entre el fibrinógeno y determinados factores de riesgo cardiovascular, como puede ser el sinergismo con la hipertensión arterial o el tabaquismo. Sin embargo, no es hasta el estudio GRIPS (Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study) ⁽²⁶⁵⁾, donde se analizan el mayor número de variables; así edad, índice de masa corporal, presión arterial, glucemia, colesterol, cLDL, hábito de fumar, apolipoproteína B, etc., se relacionan positivamente con el aumento de fibrinógeno, mientras esta relación fue negativa con el cHDL, apolipoproteína A1, ejercicio físico, ingesta moderada de bebidas alcohólicas, etc.

1.5.1.4. CD-40 ligando soluble

Se trata de un complejo formado por una proteína transmembrana estructural y una molécula soluble de adherencia tisular, que se expresa en linfocitos y plaquetas activadas, y constituye el nexo entre el sistema inflamatorio y los procesos trombóticos vasculares. El ligando CD-40 soluble y su receptor, están sobreexpresados en las lesiones ateroscleróticas, y su presencia favorece la creación de una placa de ateroma, que en humanos se asocia con un elevado riesgo de ruptura. Los niveles elevados de CD-40L en plasma se correlacionan con un alto riesgo cardiovascular, tanto en individuos sanos como en los que presentan síndromes coronarios agudos, debido a su influencia en la composición de la placa de ateroma ^(266, 267).

1.5.1.5. Amiloide A sérico (SAA)

Es una proteína reactante de fase aguda, que se caracteriza por incorporarse a las lipoproteínas de alta densidad durante los procesos inflamatorios ⁽²⁶⁸⁾. Actúa, bien desplazando a las otras apolipoproteínas, principalmente la apo A-I, o interfiriendo en el proceso de esterificación del colesterol, mediado por la actividad de la enzima lecitín-colesterol aciltransferasa (LCAT). Ambos mecanismos de acción, producen una aceleración del catabolismo del colesterol ⁽²⁶⁹⁾ unido a las lipoproteínas de alta densidad, ocasionando una disminución de sus concentraciones séricas ⁽²⁷⁰⁾. Esta alteración del metabolismo lipoproteico, sumado a un posible efecto directo del amiloide A sérico sobre el endotelio vascular y la placa de ateroma, implica a la actividad inflamatoria, expresada a través de las concentraciones séricas de amiloide A, en el desarrollo de la arteriosclerosis.

1.5.2. Marcadores trombogénicos

1.5.2.1. Homocisteína (Hcy)

Es un aminoácido sulfurado derivado de la desmetilación de la metionina; se trata de uno de los considerados esenciales, y se encuentra abundantemente en las proteínas de origen animal, siendo el principal donante de grupos metilo en los mamíferos.

La primera reacción química en la transformación de la metionina, es la que da lugar S-adenosil-metionina, catalizada por L-metionina adenosil transferasa (figura 5); tras desmetilación, ésta se transforma en S-adenosil homocisteína, que posteriormente será hidrolizada a homocisteína y adenosina por una hidrolasa, constituyendo la única fuente de homocisteína en los vertebrados ⁽²⁷¹⁾.

Una vez formada la Hcy se inician dos rutas metabólicas: transulfuración y remetilación ⁽²⁷²⁾, siguiendo una u otra en función de la concentración plasmática de metionina; si se eleva, hay un aumento de la transulfuración y producción de cisteína, con disminución de la remetilación. Cuando se incrementa la síntesis de homocisteína, o disminuye su catabolismo, aumenta su flujo hacia el espacio extracelular. Por tanto, la concentración plasmática de Hcy es un indicador de la actividad de las

enzimas, y de la disponibilidad de coenzimas involucradas en su metabolismo.

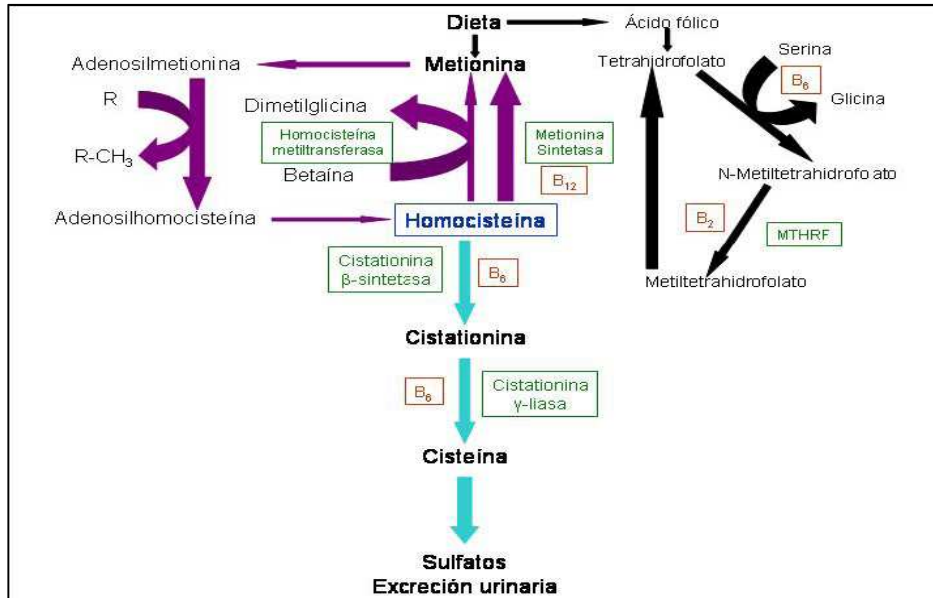


Figura 5. Metabolismo de la homocisteína. Fuente: The metabolism of Hcy: pathways and regulation. Eur J Pediatr. 1998; 157:S40-S44.

El 70-80% de la homocisteína está ligada a las proteínas, principalmente a la albúmina, mediante puentes disulfuro, mientras el resto se encuentra formando dímeros de homocisteína-cisteína y homocisteína-homocisteína (homocistina), en ambos casos unidos por los mismos tipos de enlaces.

- Factores que alteran el metabolismo de la homocisteína

Los más importantes son las alteraciones genéticas, nutricionales, etc.

- ❖ Defectos genéticos

Déficit de Cistationina Sintetasa ⁽¹⁸⁷⁾, de Metionina Sintetasa ⁽¹⁸⁸⁾ y de Metilnotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) ^(182, 183).

- ❖ Déficit nutricionales

Las concentraciones plasmáticas de vitaminas B12 y B6, así como las de ácido fólico, se relacionan inversamente con las de homocisteína ⁽²⁷³⁾, de tal

forma que un déficit de las mismas eleva el riesgo de hiperhomocisteinemia ⁽²⁷⁴⁾; de hecho, se ha sugerido que dos tercios de los casos de la misma, estarían en relación con cifras de estos cofactores por debajo de lo normal ⁽²⁷³⁾.

❖ Otras causas

a) En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de homocisteína en sangre suele encontrarse aumentada.

b) Tratamiento farmacológico: metotrexate, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, anticonceptivos orales, tuberculostáticos, trimetoprim, etc., inhiben la dihidrofolato reductasa, interfiriendo en la remetilación de la homocisteína. La fenitoína, el fenobarbital, la primidona, la carbamazepina y el ácido valproico también influyen negativamente en el metabolismo del ácido fólico.

c) Enfermedades como anemia perniciosa, hipotiroidismo, leucemia linfoblástica aguda, carcinoma de ovario, mama y páncreas, psoriasis severa, etc., influyen en el metabolismo de la homocisteína ⁽²⁷⁵⁾.

d) Edad, sexo y otros factores: la concentración basal de este aminoácido en plasma es mayor en hombres que en mujeres, aunque después de la menopausia, se incrementa hasta alcanzar la de los primeros; estas diferencias pueden reflejar el efecto de las hormonas sexuales sobre el metabolismo de la homocisteína, y el efecto de una mayor masa muscular en los hombres respecto a las mujeres, ya que alrededor del 75% de la homocisteína se forma junto con la creatinina ⁽²⁷⁶⁾.

e) La disminución del metabolismo renal, de las vitaminas necesarias para su metabolismo, así como otros factores desconocidos relacionados con la edad, pueden incrementar la concentración de homocisteína. El tabaquismo, la falta de ejercicio y el consumo importante de café, tienen efecto similar, aunque más moderado. La asociación de los anteriores conlleva una potenciación del incremento, muy especialmente si ello coincide con un consumo bajo de ácido fólico ⁽²⁷⁷⁾.

- Propiedades aterotrombóticas de la homocisteína

En 1976, un estudio controlado ⁽²⁷⁸⁾, demostró una asociación clara entre la elevación moderada de homocisteína y la aterosclerosis; no obstante, dos décadas antes, McCully había referido dos casos infantiles (2 meses y años de edad) de homocistinuria asociados a arteriosclerosis prematura ⁽²⁷⁹⁾. Trabajos posteriores, han demostrado que el 60% de los pacientes con homocistinuria experimentaban accidentes tromboembólicos o arterioscleróticos antes de los 40 años de edad ⁽²⁸⁰⁾; a pesar de su heterogeneidad clínica, poseían una característica común, el incremento del orden de 10-20 veces de la concentración de Hcy, respecto a los individuos sanos.

Aunque inicialmente no se prestó especial atención a esta relación con fenómenos trombóticos, posteriormente el interés por estas enfermedades y por el posible origen genético-metabólico de las mismas, ha ido creciendo, especialmente tras evidenciarse en estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales, su relación con un mayor riesgo cardiovascular; es por ello que tiene gran interés el estudio de los efectos de la Hcy sobre la coagulación y los vasos sanguíneos.

❖ Coagulación

Las concentraciones fisiológicas de homocisteína estimulan la unión de las lipoproteínas a la fibrina, impidiendo la activación del plasminógeno y la fibrinólisis ⁽²⁸¹⁾. Igualmente, bloquea el dominio de unión del activador del plasminógeno tisular de la anexina II, inhibiendo así también la trombolisis ⁽²⁸²⁾.

La homocisteína puede tener una acción procoagulante a través de varias vías:

- Inhibición de la expresión y la actividad de la trombomodulina, cofactor de la trombina, responsable de la activación de la proteína C ⁽²⁸³⁾.
- Supresión del efecto anticoagulante mediado por la antitrombina III, al inhibir la unión de ésta al heparán sulfato endotelial ⁽²⁸⁴⁾.
- Estimulación de la expresión del gen codificante del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1) ⁽²⁸⁵⁾, interfiriendo con las propiedades fibrinolíticas de la superficie endotelial.

- Favorece la expresión por parte de los monocitos del factor tisular (principal activador de la cascada de la coagulación) ⁽²⁸⁶⁾, y potencia la agregación plaquetaria ⁽²⁸⁷⁾.

- Induce, *in vitro*, la expresión y estimulación del factor tisular de las células endoteliales, lo que puede iniciar la cascada de la coagulación ⁽²⁸⁸⁾; además, puede activar el factor V e inactivar sustancias anticoagulantes, estimulando así la formación de trombina. La formación de tromboxano A₂, en las plaquetas, potencia las propiedades vasoconstrictoras y proagregantes.

❖ Endotelio

La hiperhomocisteinemia provoca disfunción endotelial aguda y crónica. Los mecanismos implicados incluyen:

- síntesis de peróxido de hidrógeno
- génesis de radicales superóxido
- disminución de la liberación de óxido nítrico
- aumento de las interacciones entre leucocitos y endotelio
- regulación de las moléculas de adhesión celular
- alteraciones del estado redox intracelular, en respuesta al estrés celular
- proliferación de las células musculares lisas y síntesis de colágeno, dando lugar al engrosamiento mediointimal ⁽²⁸⁹⁾.

Otros posibles mecanismos de disfunción, incluyen el aumento de la síntesis de ciclina A (que a su vez estimula la reentrada de la célula muscular lisa quiescente en el ciclo celular), aumento del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, incremento de la producción de fosfolípidos, activación de la proteinkinasa C, inducción de protooncogenes en las células musculares lisas, etc ⁽²⁹⁰⁾.

❖ Estrés oxidativo

La homocisteína puede autooxidarse, en presencia de cobre o ceruloplasmina, y es capaz de oxidar las lipoproteínas de baja densidad, estimulando, por tanto, la captación de cLDL modificada ⁽²⁹¹⁾; además, genera radicales superóxido, que inhiben la relajación dependiente del endotelio.

❖ Hipertensión

Según varios estudios, la hiperhomocisteinemia se ha relacionado con el desarrollo de hipertensión arterial sistólica aislada en algunos individuos ⁽²⁹²⁾, ya que induce una alteración de la función endotelial en los vasos sanguíneos, pudiendo ayudar a explicar la relación entre ambas.

En resumen, la evidencia experimental sugiere que la hiperhomocisteinemia promueve la aterogénesis al facilitar el daño arterial por el estrés oxidativo, la alteración de la matriz extracelular y el estímulo en la proliferación de las células musculares lisas. Igualmente, puede producir enfermedad tromboembólica al provocar daño oxidativo endotelial, alterar las propiedades coagulantes de la sangre y modificar el tono vasomotor dependiente del endotelio. Pero además, un número creciente de estudios epidemiológicos y clínicos, demuestran que la elevación moderada de la concentración de homocisteína plasmática, constituye un factor de riesgo independiente de enfermedad vascular, dándose una mayor correlación con la enfermedad vascular periférica y cerebral, y en menor grado, con la coronaria ⁽²⁹³⁾.

1.5.2.2. *Factor von Willebrand*

Es una glicoproteína multimérica ^(294, 295), localizada a nivel subendotelial ⁽²⁹⁴⁾ y sintetizada por células endoteliales y megacariocitos.

Sus funciones más importantes son:

a) mediar en la adhesión de las plaquetas a los lugares de lesión vascular, uniéndose al receptor plaquetario conocido como glicoproteína Ib/IX, y al colágeno, en el subendotelio vascular.

b) facilitar la agregación plaquetaria, por medio de su unión al receptor plaquetario glicoproteína IIb/IIIa.

c) unirse al factor VIII, y protegerlo de su degradación proteolítica, provocada por la proteína C activada, en el torrente sanguíneo.

En situaciones de daño endotelial, el FvW contribuye a la formación del trombo en la hemostasia primaria, e interviene junto con la trombina y el

fibrinógeno, en la adhesión de las plaquetas activadas al endotelio y subendotelio, así como en la agregación de las mismas entre sí.

El aumento de sus niveles plasmáticos, se ha relacionado con lesiones endoteliales ^(296, 297) asociadas a desórdenes vasculares. En relación con estas lesiones en la cardiopatía isquémica, algunos estudios ^(298, 299) demuestran una elevación en los niveles de la proteína en pacientes de este tipo; además, la existencia de otros factores de riesgo (diabetes, obesidad, hipertensión arterial, etc.) puede promover un incremento en los niveles de este factor ^(300, 301).

1.5.2.3. Trombomodulina (TM)

Es una proteína que se encuentra en las membranas de las células endoteliales de arterias, venas, vasos capilares y linfáticos.

Su mecanismo de acción es uno de los más importantes que operan en el endotelio vascular, para mantener el estado anticoagulante normal de su superficie ⁽³⁰²⁾, ya que es capaz de unirse a la molécula de trombina e inhibir su capacidad de convertir, enzimáticamente, el fibrinógeno en fibrina.

En varias enfermedades se produce una liberación acelerada de TM a partir de células endoteliales, como consecuencia de la actividad proteolítica generada en su superficie; así, un aumento considerable de la misma en forma plasmática soluble, está relacionado con daños en las células endoteliales, e indica la presencia de disfunción endotelial; entre las patologías ⁽³⁰³⁾ donde se alteran los niveles de esta molécula, están la aterosclerosis, enfermedades arteriales oclusivas, hiperhomocisteinemia, diabetes mellitus tipo I, procesos inflamatorios, enfermedades del colágeno, etc.

1.5.2.4. Inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) y activador del plasminógeno tisular (tPA)

Entre las funciones del endotelio está la de regular el sistema fibrinolítico, y controlar la formación y eliminación de trombos. Esto es posible mediante dos enzimas: tPA que se une a la fibrina y convierte el plasminógeno en plasmina, capaz de producir la lisis del coágulo (promueve

la fibrinólisis), y PAI-1 como inhibidor del anterior (estimula la formación del trombo). El desbalance en la producción de estas moléculas, producido por lesiones endoteliales, favorece la generación de PAI-1, disminuyendo la actividad fibrinolítica y favoreciéndose la trombosis intravascular ⁽³⁰⁴⁾.

1.5.3. Marcadores de estrés oxidativo

De todas las moléculas que son capaces de medir el estado oxidativo del proceso aterogénico, se puede destacar la LDL oxidada (LDLox), anticuerpos frente a LDL oxidada (ac-LDL oxidada), mieloperoxidasa (MPO) y las metaloproteinasas (MMP).

1.5.3.1. LDL oxidada y anticuerpos anti-LDL oxidada

En los últimos años se ha consolidado la teoría oxidativa de la aterosclerosis ^(305, 306), que considera la lesión arterial inicial, la estría grasa y su progresión a placa de ateroma, íntimamente asociada al acúmulo, en macrófagos, de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) que han sido mínimamente oxidadas. A esta forma oxidada, se la ha considerado como el cuarto colesterol, siendo el más aterogénico, a sumar a los más utilizados en la práctica médica: cHDL, cLDL y colesterol total.

La llegada y acúmulo de lípidos y monocitos-macrófagos, en la fase temprana de la aterogénesis ^(307, 308), está directamente relacionada con la LDL oxidada de la siguiente manera:

- Se inicia con el transporte de cLDL a la pared arterial, cuyos altos niveles inducen la lesión del endotelio, que acelera el intercambio de esta lipoproteína entre el plasma y la íntima vascular, resultando un acúmulo en esta capa, donde es más vulnerable a la oxidación que en forma circulante, debido a la presencia de radicales libres y a que los antioxidantes hidrosolubles plasmáticos se encuentran ausentes.

- La molécula cLDL se modifica, oxidándose mínimamente, produciendo ácidos grasos poliinsaturados (dialdehído-malónico e hidroxinoneal), que hacen más electronegativa la lipoproteína, al reaccionar con las lisinas de la ApoB100, y al formar oxiesteroles (colesterol esterificado, tóxico sobre las células del endotelio).

- Además, parece que las LDL oxidadas son reconocidas por un receptor celular inespecífico, cuya funcionalidad no se modifica por la entrada de colesterol a la célula, y son internalizadas continuamente.

Cuando todo esto ocurre en células, como las del endotelio vascular, y su capacidad de almacenamiento de colesterol se sobrepasa, entran en un proceso de apoptosis o muerte celular, liberando factores proaterogénicos que desarrollan un papel importante en el proceso aterosclerótico.

En este proceso, la inflamación es un factor relevante, y la oxidación de cLDL contribuye a la misma, formando nuevos epítomos en la lipoproteína y desencadenando la reacción inflamatoria mediada por linfocitos T, que las reconocen como extrañas, interviniendo en la diferenciación de monocito a macrófago ⁽³⁰⁹⁾; además, estimulan la secreción de citoquinas y glicoproteínas en la superficie celular del endotelio, que convierten a la cLDL en altamente oxidada, susceptible de ligarse a receptores celulares no regulados, que saturan las células de colesterol y favorecen la formación de las células espumosas.

La significación clínica de LDL oxidada es todavía incierta, y las referencias bibliográficas, todavía escasas y no siempre unánimes:

a) Toru y colaboradores ⁽³¹⁰⁾ han estudiado los niveles circulantes de esta lipoproteína modificada en pacientes con enfermedad arterial coronaria, y han encontrado niveles significativamente más elevados que en sanos, especialmente en varones jóvenes.

b) Xiao-Ping ⁽³¹¹⁾ demuestra que regula la expresión de la metaloproteínasa 9, y su inhibidor tisular en los macrófagos, siendo ésta su implicación proaterogénica.

c) Wang y Greiberger ⁽³¹²⁾ sugieren que es la matriz extracelular la que retiene la cLDL a la íntima en el estadio inicial, por su unión más fuerte debido a su condición oxidada.

d) Sigurdardotti y colaboradores ⁽³¹³⁾ demuestran una relación entre las concentraciones plasmáticas de LDL oxidada, en pacientes con síndrome metabólico, y constatan cifras bajas de la misma en pacientes sin factores de riesgo.

e) Otros estudios ⁽³¹⁴⁾ han concluido que el nivel de LDL oxidada, en pacientes con intolerancia a la glucosa, era mayor que en sanos; asimismo, Song y colaboradores establecen relación entre LDL oxidada y retinopatía diabética.

f) Grundy ⁽³¹⁵⁾ cuestiona si los factores de riesgo conocidos para enfermedad coronaria (hipertensión, tabaco, niveles de cHDL y diabetes), podrían ejercer su efecto aterogénico facilitando o permitiendo la oxidación de cLDL.

g) Reduce la función fibrinolítica y favorece un estado protrombótico, al inducir la expresión de factor tisular y del PAI-1 ⁽³¹⁶⁾.

Se ha descrito que modificaciones menores en la partícula de cLDL la hacen altamente inmunogénica, lo que estimula la formación de anticuerpos frente a éstas ⁽³¹⁷⁾. Aunque existe controversia en cuanto al papel de esta inmunidad ⁽³²⁷⁾, se han llegado a detectar en la mayoría de los pacientes con lesiones ateroscleróticas avanzadas ⁽³¹⁸⁾, demostrándose el incremento de sus concentraciones en pacientes con aterosclerosis coronaria ^(319, 320, 321) y enfermedad arterial cerebral o periférica; igualmente, los anticuerpos anti-LDL oxidada se han relacionado con la predicción de progresión de lesiones ateroscleróticas en la carótida, además, su presencia se ha asociado con un alto riesgo de reestenosis después de realizar una angioplastia coronaria percutánea ⁽³²²⁾.

Los ac-LDL oxidada se han llegado a detectar en las placas de ateroma ⁽³²³⁾. Por otro lado, se ha demostrado que la captación, de los inmunocomplejos que contienen LDL oxidada, por el macrófago conduce a la transformación de éste en célula espumosa y a su activación posterior ^(324, 325). Además, se ha observado que la activación del macrófago por los inmunocomplejos, que contengan LDL oxidada, provoca un incremento en la secreción de factor de necrosis tumoral e IL-1 ⁽³²⁶⁾, y se sabe que ambas moléculas tienen un considerable impacto en el desarrollo de arterosclerosis.

En general, se ha podido observar una elevación de los anticuerpos anti-LDL oxidada ante la presencia de factores de riesgo vascular: envejecimiento, mayor IMC, cintura abdominal, concentración de colesterol

total y colesterol LDL, sugiriendo que valores plasmáticos elevados de estos anticuerpos se asocian a un mayor riesgo arteriosclerótico ^(321, 323, 328).

1.5.3.2. Mieloperoxidasa (MPO)

Es una glicoproteína constituida por 4 subunidades que forman 2 homodímeros; cada uno de ellos contiene una subunidad alfa (pesada) de aproximadamente 59 kDa, y una subunidad beta (ligera) de aproximadamente 14 kDa; su peso molecular se estima entre 130-150 kDa. Las subunidades pesadas se unen a través de un enlace disulfuro simple, y a cada una de ellas se le une, covalentemente, un grupo prostético hemo; son las únicas glicosiladas y contienen entre 2-4% de carbohidratos ^(329, 330).

Está ampliamente distribuida en el organismo y sus fuentes fundamentales la constituyen los leucocitos (neutrófilos y monocitos) y macrófagos. Se ha aislado a partir de fluidos biológicos ^(331, 332) (saliva, líquido sinovial y semen, entre otros) y diferentes tejidos ^(333, 334) (corazón, riñón, piel, hígado y placenta); se almacena en los gránulos azurófilos de los leucocitos, y es liberada al líquido extracelular en respuesta a procesos inflamatorios.

Juega un importante papel en la acción microbicida, mediante la generación de ácido hipocloroso ^(335, 336), potente agente antimicrobiano, tras oxidación del ión cloro. Sin embargo, puede ser capaz de actuar sobre las células del propio organismo, en el caso de una activación prolongada y extendida; en estos casos, el alto poder oxidante participaría en el desajuste del estado rédox, y consecuentemente, podría provocar estrés oxidativo sistémico; dado el amplio espectro de reactividad, este ácido es un mediador del daño a células y tejidos en numerosos procesos inflamatorios ^(337, 338).

El incremento de la actividad de la MPO se ha observado en varios procesos patológicos, y está asociado con un aumento del riesgo de estrés oxidativo, como en el caso de las enfermedades infecciosas ^(339, 340) (locales o sistémicas), inflamatorias (artritis reumatoide) y la isquemia ^(341, 342); en ellos, se ha encontrado un aumento significativo de su actividad, en proporción directa al número de neutrófilos infiltrados en el tejido, lo que se puede utilizar como índice de migración leucocitaria y, por lo tanto, de estrés oxidativo ⁽³³⁴⁾.

Este marcador es capaz de generar moléculas reactivas, que dañan lípidos y proteínas, y parece contribuir a la aterogénesis a través de las reacciones oxidativas que cataliza. El sistema MPO-H₂O₂, al tener como sustrato la L-tirosina, produce radical tirosilo, que es capaz de estimular la peroxidación lipídica, reacción vital para la transformación de las LDL en partículas aterogénicas ^(343, 344).

La activación leucocitaria, y su adhesión al endotelio vascular, liberaría MPO, que alteraría la función endotelial y favorecería la formación de la placa de ateroma ⁽³⁴⁵⁾; participa en procesos inflamatorios crónicos que se desarrollan en gran medida con la edad, y podrían favorecer la aparición de enfermedades cardiovasculares ^(346, 347); por ello, se ha propuesto como marcador de enfermedad vascular coronaria ^(342, 348, 349).

1.5.3.3. Metaloproteinasas (MMP)

Son enzimas proteolíticas que se encargan de la remodelación de la matriz extracelular, pudiendo degradar todos los constituyentes de ésta.

Se expresan a niveles bajos en los tejidos normales, pero se sintetizan y activan rápidamente en situaciones que requieren la remodelación tisular. A nivel transcripcional, la interleukina-1, el factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, tienen efecto estimulador ⁽³⁵⁰⁾ sobre ellas.

Parecen estar implicadas en los estadios iniciales del desarrollo de la placa de ateroma, ya que los macrófagos activados ⁽³⁵¹⁾ son capaces de liberarlas, llegando a destruir la matriz extracelular del conectivo y, al disminuir la cantidad de colágeno, hacen a la placa de ateroma más frágil, por lo que la inflamación arterial, además, facilita la rotura de la misma y, consiguientemente, la aparición de patología isquémica.

1.5.4. Marcadores de adhesión celular

La alteración endotelial consiste principalmente, en la interrupción del proceso de producción de óxido nítrico (NO) y la muerte apoptótica de células endoteliales ⁽³⁵²⁾. Como consecuencia de la disminución en la producción de NO, el endotelio induce la formación de moléculas de

adhesión en su superficie, de tal modo que la producción de selectinas (E, L, P), favorece la adhesión inicial de los monocitos a su superficie, y la presencia de integrinas (VCAM-1, ICAM-1, LFA-3) media el proceso de adhesión firme, y el de la trans migración a través del endotelio ⁽³⁵³⁾.

Además, el endotelio produce varias moléculas cruciales para los fenómenos que ocurrirán posteriormente: MCP-1 (proteína quimiotáctica para monocitos) que atrae más células a la pared dañada, M-CSF (factor estimulante de colonias de monocitos) que los dota funcionalmente, y NF- κ B (factor nuclear kappa B) implicado en la transcripción de un importante número de genes funcionales en el proceso inflamatorio ^(354, 355, 356).

1.5.5. Otros marcadores bioquímicos

Otras moléculas como endotelina-1 y leptina ^(357, 358, 359), implicadas en procesos de aterosclerosis, y cardiotrofina-1 ⁽³⁶⁰⁾, relacionada con hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos, también han sido propuestas como nuevos marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular, aunque su acción y significado todavía continúa en estudio.

CAPÍTULO II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La presencia, y combinación, de los FRCV clásicos (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico, etc.) son uno de los factores etiológicos directos más importantes de enfermedad cardiovascular. En su base fisiopatológica, destaca la presencia de aterosclerosis, de evolución crónica, que se desarrolla a lo largo de los años, afectando a la íntima de las arterias de mediano y gran calibre, y que se caracteriza por el acúmulo de material lipídico, junto con células musculares lisas y macrófagos, en estos vasos. Todo este proceso, es el resultado de la conjugación de mecanismos subyacentes como alteración de la coagulación, fibrinólisis, disfunción endotelial, oxidación molecular, etc., junto a una inflamación subclínica progresiva, a lo largo del desarrollo y formación de la placa de ateroma.

Actualmente, la predicción del riesgo de padecer estas enfermedades se basa en la medición y combinación de los factores de riesgo clásicos; sin embargo, la capacidad de evitar las complicaciones cardiovasculares mediante detección y control de éstos, es limitada, lo que ha hecho necesaria la investigación de nuevos marcadores de riesgo, asociados al mecanismo subyacente en la formación y desarrollo de la placa de ateroma, entre los que podría destacarse marcadores de inflamación, trombogénicos, de estrés oxidativo, de lesión endotelial, etc.

Uno de los factores de riesgo que debe ser tenido en cuenta, cuando se evalúa y se predice el riesgo de padecer estas enfermedades, es el tener antecedentes familiares afectados de estas patologías. De hecho, la frecuente aparición de complicaciones cardiovasculares, en determinados grupos familiares, apoya la idea de una hipotética base genética común, además de compartir ciertos hábitos y estilos de vida. La comprobación experimental de esos datos, obtenidos desde un punto de vista clínico, proporciona un gran interés a la posibilidad de valorar la homogeneidad, en la posesión de

determinados factores de riesgo cardiovasculares mayores, o existencia de marcadores bioquímicos de daño subclínico entre familiares de primer y segundo grado de pacientes con una complicación de cardiopatía isquémica aguda.

En resumen, además de la importancia teórica de la genética en todo este proceso, no hay que olvidar que también están involucrados los estilos de vida, condiciones ambientales, alimentación, adquisición de ciertos hábitos nocivos, actividad física, etc. En ese sentido, valorar si son compartidos determinados factores de riesgo clásicos y de daño subclínico, por pacientes con infarto agudo de miocardio y familiares de primer o segundo grado, nos puede ayudar a evaluar el grado de agregación familiar de esta enfermedad; incluso se podría llegar a predecir la fase de riesgo cardiovascular en que se encuentran estos familiares, clínicamente silentes, comprobando si la historia familiar está fuertemente asociada con factores de riesgo cardiovascular.

En base a todo esto, la hipótesis planteada en este estudio es la siguiente: "Existe un riesgo cardiovascular elevado y larvado, no detectado, en familiares de primer y segundo grado de pacientes con infarto agudo de miocardio".

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo general

Valorar la homogeneidad en la posesión de determinados factores de riesgo cardiovascular clásicos, o existencia de marcadores bioquímicos de daño subclínico, entre infartados y sus familiares de primer o segundo grado.

2.2.2. Objetivos específicos

Objetivo 1- Describir los factores de riesgo cardiovascular clásicos, así como los marcadores bioquímicos de daño subclínico, en un grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio.

Objetivo 2- Conocer los factores de riesgo y marcadores bioquímicos clásicos de enfermedad cardiovascular, y los marcadores de daño subclínico, en familiares de primer y segundo grado de pacientes con infarto agudo de miocardio, y en un grupo sin antecedentes familiares de esta enfermedad.

Objetivo 3- Estudiar la relación entre los marcadores de daño subclínico y el riesgo cardiovascular.

Objetivo 4- Conocer los factores de riesgo clásicos y los marcadores de daño subclínico, que mejor permitan clasificar a los individuos en cada uno de los grupos del estudio.

Objetivo 5- Analizar la relación entre los FRCV clásicos y los marcadores bioquímicos de daño subclínico.

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para la realización de este trabajo de investigación, se han seguido las distintas etapas de la metodología científica.

En una primera etapa, tras varias reuniones con los Directores del trabajo y expertos en el tema, se marca un objetivo inicial y se realiza una revisión bibliográfica sobre riesgo cardiovascular, con la finalidad de elaborar un marco teórico que sirviera de guía para el diseño, eligiendo una metodología cuantitativa. A partir de ahí, se define el objeto de la investigación, así como las características de los individuos que compondrán el estudio, y los recursos materiales y humanos necesarios para llevarla a cabo.

En una segunda etapa, se plantean los objetivos específicos y se diseña un estudio cuyos fundamentos metodológicos están basados en:

- establecer tres grupos y las características de cada uno de ellos
- elaborar un cuestionario clínico-epidemiológico en relación a los factores de riesgo cardiovascular, basado en el marco teórico planteado
- recoger datos y muestra clínica en cada uno de los individuos incluidos
- medir las diferentes variables bioquímicas potencialmente relacionadas con los objetivos fijados

3.1.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

La revisión bibliográfica se realizó en bases de datos nacionales e internacionales, tales como Medline, Documed, EBSCOhost, Psycinfo y the Conchrane library.

Como estrategia para la búsqueda, se utilizaron descriptores cotejados con la base de datos de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs) y del Medical Subjets Headings (MeSH) que fueron los siguientes: prevalencia cardiopatía

isquémica, infarto agudo de miocardio, factores de riesgo enfermedades cardiovasculares, cálculo riesgo cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, disfunción endotelial, genética de las enfermedades cardiovasculares, marcadores bioquímicos de enfermedad cardiovascular, marcadores inflamatorios, enfermedad coronaria, etc.

La búsqueda fue limitada a artículos de la tipología estudios de casos y controles, de cohortes, tanto prospectivos como retrospectivos, estudios descriptivos transversales y revisiones de metaanálisis, todos ellos publicados en los últimos 10-15 años.

3.1.2. Estrategia en análisis de resultados

El análisis de resultados se realiza en dos fases diferentes.

En una primera, se realiza un estudio transversal descriptivo, comparativo, de las variables a estudiar y su distribución en función de los tres grupos participantes en el mismo; el primero de ellos, está formado por pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y que acuden a nuestro Hospital; los otros dos grupos corresponden a familiares en primer o segundo grado de los pacientes anteriores, y a individuos sin antecedentes, personales ni familiares, de esta patología.

En una segunda fase del estudio de resultados, se establece una estrategia con finalidad analítica, con el objetivo de determinar, con técnicas estadísticas multivariantes adecuadas, qué factores de riesgo se asocian con uno u otro grupo de la muestra, identificando la magnitud de asociación y las diferencias que existen entre el grupo de familiares de los individuos infartados, y el que no presenta antecedentes de esta enfermedad, en función de los valores que presentan las variables.

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA

Los individuos incluidos en la presente Tesis proceden de una de las Áreas en las que se organiza la Administración Sanitaria de la Región de Murcia.

La ordenación territorial definida por la Ley General de Sanidad, se basa en la definición de Áreas y Zonas Básicas de Salud, mediante el establecimiento del Mapa Sanitario de cada Comunidad Autónoma.

Las Áreas de Salud son estructuras fundamentales, responsabilizadas de la gestión unitaria de los centros y establecimientos del Servicio de Salud en su demarcación territorial, y de las prestaciones sanitarias y programadas a desarrollar por ellos. Como norma general, las áreas de Salud atenderán a una población entre 200.000 y 250.000 habitantes y dispondrán de, al menos, un Hospital General con los servicios necesarios para atender su población de influencia.

Con el objeto de maximizar la operatividad y eficacia de los servicios sanitarios, la Ley General de Sanidad, establece la división de las Áreas de Salud en Zonas Básicas de Salud, definiendo sus características fundamentales. Su desarrollo se aborda en el Real Decreto sobre Estructuras Básicas de Salud, quedando definida como la demarcación poblacional y geográfica fundamental que delimita a una población, siendo accesible desde todos los puntos, y capaz de proporcionar una atención de salud continuada, integral y permanente; se realiza teniendo en cuenta criterios demográficos, geográficos y sociales.

En la Región de Murcia, la ordenación territorial prevista en la Ley General de Sanidad, se desarrolló en el Decreto Regional 27/87; en él se delimitaban 6 Áreas de Salud, estableciéndose 7 hospitales de referencia. Desde entonces, se han creado nuevas zonas básicas de salud y dispositivos asistenciales, para atender a una población que ha sufrido un fuerte incremento, además de haber asumido en el año 2002, todas las competencias en materia de gestión de servicios sanitarios.

Es en la Orden de 24 de abril de 2009, de la Consejería de Sanidad y Consumo, en la que, debido al incremento de población, a la necesidad de adaptar las estructuras existentes a los nuevos retos y reformar la gestión de los servicios de salud dirigidas a mejorar la eficiencia, se modifica el Mapa Sanitario de la Región de Murcia, ampliando las Áreas de Salud de seis a nueve (figura 6).

Figura 6. Mapa sanitario de la Región de Murcia. Fuente: Centro Regional de Estadística.

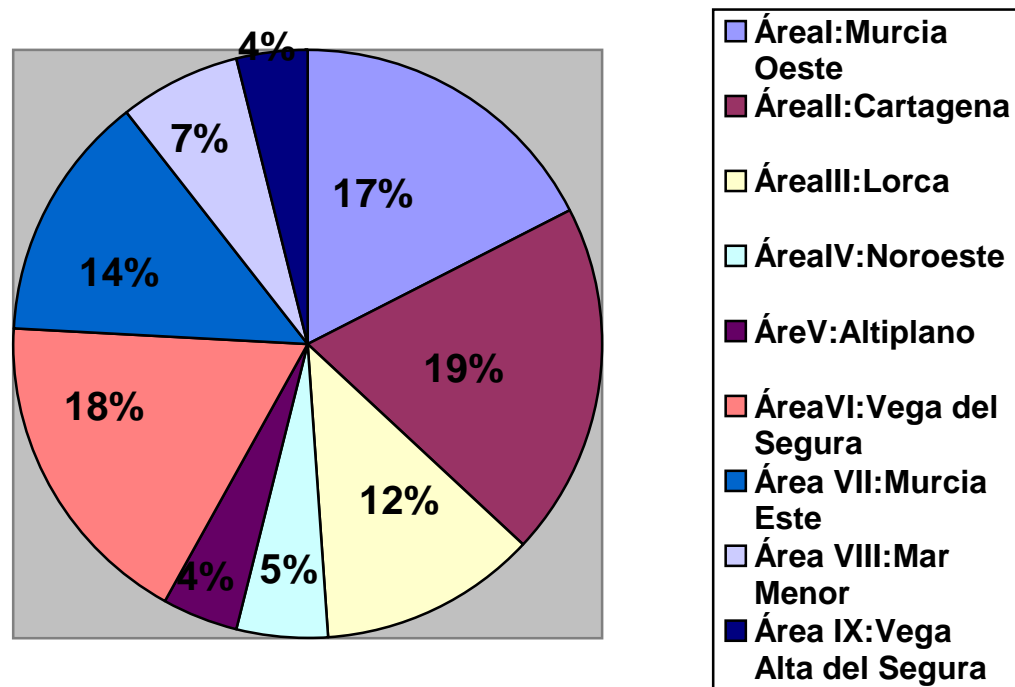


De estas nueve Áreas de Salud, nos centramos en la número III, que es donde se ha efectuado el presente estudio. La citada Área consta de 10 zonas básicas de salud (figura 7), y está conformada por los municipios de Águilas, Aledo, Lorca, Puerto Lumbreras, Totana, y sus pedanías. Atiende a una población de 172.630 habitantes, del total de 1.461.979 en la Región de Murcia (año 2010) ⁽³⁶¹⁾, lo que supone un 12% de la población de la Comunidad (figura 8).

Figura 7. Zonas Básicas de salud del Área III. Fuente: Centro Regional de Estadística.



Figura 8. Población porcentual atendida por Áreas de Salud. Fuente: INE



El Área III cuenta con dos centros hospitalarios, uno público, Hospital Rafael Méndez y otro privado, Clínica Virgen del Alcázar, contando con un total de 407 camas. Cuenta también con dos bases del 061 que disponen de Unidades Medicalizadas de Emergencias, dos Servicios de Urgencias de Atención Primaria, dos centros de Salud Mental, tres Servicios Normales de Urgencias, dos puntos de Atención Continuada, ocho Centros de Salud y veintinueve Consultorios Locales.

3.2.1. Población de estudio. Criterios de inclusión y de exclusión

Conforme al diseño del estudio, se procedió, sobre la población diana, a establecer los criterios necesarios para formar parte de cada uno de los grupos participantes en el mismo; un primero, de enfermos con infarto agudo de miocardio, un segundo con familiares de primer o segundo grado de los pacientes infartados, y un tercero formado por personas sin antecedentes personales, ni familiares en primer y segundo grado, de enfermedad cardiovascular.

Se establecieron criterios de exclusión muy restrictivos a dos de los tres grupos, excepto al de infartados, con la finalidad de asegurar que la presencia, o la alteración de algunas de las constantes bioquímicas analizadas en ellos, no fuera consecuencia de ciertas patologías existentes en el individuo.

Los criterios de inclusión y exclusión establecidos fueron:

- Grupo de enfermos de infarto de miocardio:
 - Criterios de inclusión:
 - Haber sufrido un infarto de miocardio agudo no letal y estar hospitalizado en el hospital Rafael Méndez de Lorca.
 - Otorgar su consentimiento a participar en el estudio.
 - Criterios de exclusión:
 - Tener una edad superior a 78 años.
 - Estar afectados por múltiples patologías.
 - Extrema gravedad en la fase aguda.
 - No tener familiares de primer o segundo grado vivos.
- Grupo de familiares de pacientes:
 - Criterios de inclusión:
 - Ser familiares de primer o segundo grado de los pacientes

- con IAM (hijos o hermanos).
- Otorgar su consentimiento a participar en el estudio
- Criterios de exclusión:
 - Tener menos de 30 o más de 78 años.
 - Sufrir cualquier tipo de patología cardiovascular personal.
 - Padecer enfermedad neoplásica, autoinmune o inflamatoria.
 - Haber sufrido intervención quirúrgica o fractura reciente.
 - Cualquier criterio que, a juicio del investigador, imposibilite la participación en el estudio (dificultad de comunicación, enfermedad psiquiátrica grave, etc.).
- Grupo de individuos sin antecedentes cardiovasculares
 - Criterios de inclusión:
 - Cualquier usuario de la población que acuda al laboratorio del hospital de referencia de este estudio.
 - Otorgar su consentimiento a participar en el estudio.
 - Criterios de exclusión:
 - Tener menos de 30 o más de 78 años.
 - Sufrir patología cardiovascular personal o en sus familiares de primer o segundo grado.
 - Padecer enfermedad neoplásica, autoinmune o inflamatoria.
 - Haber sufrido intervención quirúrgica o fracturas recientes.
 - Cualquier criterio que, a juicio del investigador, imposibilite la participación en el estudio (dificultad de comunicación, enfermedad psiquiátrica grave, etc.).

3.2.2. Cálculo del tamaño de la muestra

Es conocido, en contra de lo generalmente asumido, que no existe el “tamaño ideal necesario” de muestra. Las fórmulas al respecto no dicen qué tamaño debe usarse en una investigación, sino que ayudan a ver si la cantidad de individuos que se pueden seleccionar en base a los recursos disponibles, son suficientes. En este estudio, se ha decidido incluir 115 individuos en cada grupo. Esto constituye un tamaño razonable, que proporciona las siguientes prestaciones:

- Estimar una proporción poblacional del 10%, con un intervalo de confianza del 95% y con un error máximo admisible de estimación del 5%. Si la proporción poblacional es de 0,5 y el intervalo de confianza del 95%, el error máximo admisible sería del 8%.

- -Comparar dos medias de las muestras analizadas. Así, si la diferencia de medias poblacionales equivale a una desviación estándar, y se acuerda rechazar la hipótesis nula, es decir, una igualdad de medias poblacionales, con 135 individuos en cada grupo, se proporciona una potencia estadística del 100%, es decir, tenemos prácticamente seguridad de detectar si hay diferencia de medias poblacionales.

- Si la diferencia de medias poblacionales es de media desviación estándar, la potencia estadística es 83%.

3.2.3. Técnica de muestreo

Para la realización de este estudio, se procedió a la realización de un muestreo no probabilístico, concretamente muestreo consecutivo, consistente en seleccionar a cada uno de los individuos de cada grupo, que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, especificados en este apartado de metodología, conforme acudían a las distintas zonas del hospital, hasta finalizar la casuística prevista. La garantía de que la muestra de individuos incluidos está libre de sesgos, tanto de medida de las variables como de selección de la misma, hizo posible la aplicación de técnicas estadísticas, a pesar de que no se obtuvieron de forma aleatoria.

3.3. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos del estudio objeto de esta Tesis Doctoral, se realizó entre abril de 2010 y mayo de 2011, recabando de forma consecutiva información de los enfermos de infarto de miocardio ingresados en nuestro centro; simultáneamente, se contacta con los familiares consanguíneos, con el fin de intentar incluirlos en el estudio. Paralelamente, fueron seleccionados los individuos sin antecedentes personales, ni familiares en primer o segundo grado, de enfermedad cardiovascular.

A los individuos a los que se les ofrecía formar parte, se les informaba verbalmente, de que iban a participar en un estudio de investigación no experimental, de su finalidad y objetivos, etc., garantizándoles, en todo momento, el anonimato y confidencialidad de los datos aportados para su realización, y el uso exclusivo de los mismos para llevar a cabo el proyecto, sin utilizarlos para otros fines. Todos los participantes otorgaron su consentimiento para participar en el estudio.

En los apartados siguientes, se describe el procedimiento de recogida de datos:

3.3.1. Grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio (GIAM)

El grupo de pacientes, está formado por 115 enfermos, que acudieron al hospital de referencia de este estudio, y que fueron diagnosticados de infarto agudo de miocardio, quedando ingresados.

Una vez establecidos en planta, se les informa del estudio, otorgan su consentimiento de participar y se les entrevista respondiendo a un cuestionario (Anexo-I), que se completa con la historia clínica. Con ayuda del personal de enfermería, se les toma la presión arterial y se les extrae una muestra de sangre, siempre que no tuvieran alguno de los criterios de exclusión establecidos, obteniendo, de esta manera, los 115 individuos necesarios.

3.3.2. Grupo de familiares de primer o segundo grado de pacientes infartados (GFIAM)

En este grupo se incluyen un total de 115 familiares, consanguíneos de pacientes diagnosticados de infarto agudo de miocardio, que no estuvieran sujetos a ningún criterio de exclusión.

Durante la estancia en planta del enfermo, se visitó a los familiares para informarles del estudio, ofreciéndoles participar. A los que aceptaron, se les citó en la sala de extracciones de la planta o del laboratorio, a primera hora de la mañana, respondieron al cuestionario elaborado (Anexo-I), y con ayuda del personal de enfermería se les toma la presión arterial y se les extrae la muestra de sangre; en algunos casos participan varios miembros de la familia del infartado, mientras que en otros sólo accede uno de ellos.

3.3.3. Grupo de individuos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares (GC)

Está formado por 115 individuos, que acuden a la consulta de extracciones de laboratorio, para realizarse una analítica de rutina. Tras asegurarnos de que no estaban sujetos a los criterios de exclusión establecidos, se les informó del estudio y una vez que dieron su aprobación a participar, se les realiza el cuestionario (Anexo-I), se les toma la presión arterial y se extrae una muestra de sangre, con ayuda del personal de enfermería de esta consulta.

Ya que la selección de individuos, para formar parte de la muestra de estudio, no estaba determinada por procedimientos aleatorios, en todo momento se observó y procuró que los grupos de familiares de infartados y sin antecedentes, fueran lo más homogéneos posible, en relación a la edad y sexo.

3.4. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS

Para la realización del estudio, y previo a la recogida de datos, conforme a los objetivos e hipótesis planteados, se elaboró un cuestionario de recogida de datos de diseño propio (Anexo I), que incluye treinta y cinco variables distribuidas en tres apartados:

- datos de identificación (nombre, edad y sexo; si son familiares, grado de parentesco)
- datos de exploración física (medidas antropométricas, perímetro de cintura, presión arterial sistólica, diastólica, hábito tabáquico, enólico, práctica de ejercicio físico, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes y dislipemia diagnosticada, medicación habitual)
- datos bioquímicos: glucosa, creatinina, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos, ácido úrico, PCR ultrasensible, Interleukina 6, homocisteína, fibrinógeno, factor von Willebrand, grupo sanguíneo, anticuerpos anti-LDL oxidada y mieloperoxidasa.

Este cuestionario se cumplimenta de manera individual; todos los participantes responden, y se toma nota de las preguntas que lo componen, permitiéndose de esta manera, aclarar dudas que necesiten tenerse en cuenta para el análisis posterior de los mismos.

A partir de todos estos datos recogidos, se obtienen variables calculadas que

complementan la valoración del riesgo, como son: el índice de masa corporal, aclaramiento de creatinina estimado, filtrado glomerular estimado y riesgo cardiovascular medido por las escalas de Framingham, SCORE y REGICOR.

3.4.1. Definición de las variables recogidas y sus criterios de cumplimentación

3.4.1.1. Edad

En el grupo de enfermos, se incluyen todos los pacientes que ingresan en el hospital y cumplen los criterios de inclusión establecidos. En los otros grupos, seleccionamos los que tienen edades superiores a 30 años e inferiores a 78.

3.4.1.2. Hábito tabáquico

Clasificamos según criterios establecidos ⁽³⁶²⁾:

- Fumador: aquéllos que en el momento del estudio declaran fumar a diario o de manera ocasional.
- No fumador: aquéllos que no fuman en el momento actual y no han fumado nunca.
- Exfumador: aquéllos que habiendo sido fumadores, en el momento del estudio declaran que no fuman.

3.4.1.3. Hábito enólico

Consideramos según criterios establecidos ⁽³⁶³⁾:

- Hábito enólico: persona que consume alcohol de forma habitual (diariamente, semanalmente).
- No hábito enólico: persona que nunca consume alcohol de forma habitual, aunque tome alguna cantidad ocasionalmente.

3.4.1.4. Ejercicio

Consideramos, según criterios establecidos ⁽³⁶⁴⁾, realizar ejercicio físico, cuando de manera regular se practica un ejercicio durante un mínimo de 30 minutos, al menos tres días en semana.

3.4.1.5. Presión arterial

Según la Sociedad Española de Hipertensión ⁽³⁶⁵⁾, se consideran hipertensos aquéllos individuos con valores de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, y/o diastólica ≥ 90 mmHg, y/o toman medicación para la hipertensión, aunque presenten cifras dentro de la normalidad.

En el GIAM la presión arterial es la obtenida el día de la entrevista con un esfigmomanómetro digital, en posición de decúbito. En los GFIAM y GC se recoge en el momento de la entrevista, sentados y tras 10 minutos de reposo.

3.4.1.6. Glucemia

Se considera a un individuo como diabético ⁽⁷⁴⁾ si:

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl, en presencia de síntomas de diabetes.
- Glucemia en ayunas (de al menos 8 horas) ≥ 126 mg/dl.

Así como a aquellos previamente diagnosticados y que toman medicación para ella.

3.4.1.7. Lípidos sanguíneos

Se considera que existe dislipemia ⁽⁸⁸⁾ si:

- cifras de colesterol total ≥ 200 mg/dl
- ó cifras de cLDL ≥ 130 mg/dl
- ó cHDL, en varones ≤ 40 mg/dl, y en mujeres ≤ 46 mg/dl
- ó triglicéridos ≥ 150 mg/dl
- ó cifras normales de los parámetros anteriores con tratamiento hipolipemiente.

3.4.1.8. Grupo sanguíneo

Se toma en consideración para valorar adecuadamente el factor von Willebrand. Solamente hemos tenido en cuenta dos posibilidades: grupo O o cualquier otro (grupo A, B, AB).

3.4.1.9. Medidas antropométricas

Recogemos las cifras de peso, talla y perímetro de cintura. Para la determinación del peso se empleó una báscula digital; el perímetro de cintura se midió una cinta métrica no extensible. En el grupo de infartados, se recogen las cifras de peso y talla referidas. Con el valor del perímetro de cintura calculamos la obesidad abdominal, considerándola patológica en mujeres si los valores están por encima de 88 cm, y de 102 cm en hombres, según los criterios de la ATPIII ⁽³⁶⁶⁾.

3.4.2. Variables calculadas

3.4.2.1. Índice de masa corporal (IMC), según la Organización Mundial de la Salud

Se obtiene con el peso en kilogramos (kg), dividido por la talla en metros, al cuadrado (m²). En función del IMC, se habla de peso normal, sobrepeso, obesidad, etc., como puede observarse en la tabla siguiente:

	IMC (kg/m ²)
Peso bajo	< 18,5
Peso normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso	25,0 - 29,9
Obesidad grado I	30,0 - 34,9
Obesidad grado II	35,0 - 39,9
Obesidad grado III (extrema)	≥ 40

IMC: Índice de masa corporal

3.4.2.2. Función renal

Se evalúa mediante la estimación del aclaramiento de creatinina, según la fórmula de Cockcroft-Gault ⁽³⁶⁷⁾ (figura 9), cuyos valores normales oscilan entre 88-128 ml/min:

Figura 9. Fórmula de Cockcroft-Gault

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = [(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en Kg}) \times (0,85 \text{ si mujer})] / (72 \times \text{creatinina plasmática en mg/dl})$$

Esta fórmula debe corregirse para 1,73 m² de superficie corporal (SC), mediante una de las siguientes:

$$\text{-fórmula de DuBois: SC (m2) = 0,20247 x altura (m)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}$$

$$\text{-fórmula de Mosteller: SC (m2): = ([altura (cm) x peso (kg)] / 3,600)}^{1/2}$$

Igualmente, puede estimarse la funcionalidad renal mediante el índice de filtrado glomerular (IFG), utilizando la fórmula abreviada, derivada del estudio MDRD ⁽³⁶⁸⁾ (figura10).

Figura 10. Fórmula del filtrado glomerular

$$\text{FG (ml/min/1,72m2) = 186 x [creatinina plasmática (mg/dl)]}^{-1,154} \\ \times \text{(edad)}^{-0,203} \times \text{(0,742 si mujer)} \times \text{(1,21 si raza negra)}$$

En este caso, se considera insuficiencia renal cuando el índice de filtrado glomerular es inferior a 60 ml/min.

3.4.2.3. Riesgo cardiovascular según ecuación de Framingham

El riesgo cardiovascular se puede calcular con ayuda de varias escalas, entre las que se encuentran las de Framingham, SCORE y REGICOR, confeccionadas en diferentes países y que permiten un cálculo aproximado del mismo ^(51, 52, 53). Todas tienen en cuenta factores de riesgo relevantes, como edad, género, presión arterial, cifras de colesterol, consumo o no de tabaco, diabetes, etc.

La tabla Framingham permite calcular la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria total (angina estable, inestable, IAM y muerte coronaria), en un período de 10 años. Las variables que utiliza para ello son: edad (30-74 años), sexo, tabaquismo (si/no), diabetes (si/no), cHDL, colesterol total y presión arterial sistólica y diastólica; la puntuación de riesgo oscila entre los valores de 1-45%, considerando alto riesgo valores $\geq 20\%$ (Anexo-II).

A lo largo del tiempo, se fue observando que ese modelo sobreestimaba el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular, cuando se utilizaba en países europeos, caracterizados por una baja incidencia de eventos cardiovasculares, respecto al lugar de origen del estudio (Massachussets, USA). Con todo esto,

surge la necesidad de desarrollar un modelo más adecuado para nuestro entorno, lo que se consigue con las tablas SCORE y REGICOR.

3.4.2.4. Riesgo cardiovascular según escala *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE)

Este modelo estima el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según la edad (40-65 años), el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total y el tabaquismo. Dada la variabilidad geográfica del riesgo cardiovascular en Europa, se desarrollaron dos modelos SCORE, para países de alto o bajo riesgo.

La novedad más importante de la función de riesgo SCORE comparada con la de Framingham, es que estima el riesgo mortal de todas las manifestaciones aterotrombóticas cardiovasculares, incluidos el ictus, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia arterial periférica o ciertos aneurismas, y no sólo la enfermedad cardíaca.

Como consecuencia de la recomendación propuesta, por la tercera Task Force Conjunta Europea de prevención cardiovascular, de calibrar los modelos SCORE al nivel de riesgo de cada país, se crea en España la tabla SCORE calibrada, que es la utilizada en este estudio ⁽⁵¹⁾ (Anexo-II).

La escala de puntuación de riesgo de mortalidad, por eventos cardiovasculares para esta tabla, oscila entre 1-15%, considerando alto riesgo a valores $\geq 5\%$.

3.4.2.5. Riesgo cardiovascular según escala REGICOR

Esta tabla se obtiene de la calibración de la ecuación de Framingham-Wilson, en la población de Girona, tras un seguimiento de todas las personas que tuvieron infarto, o angina de pecho, a lo largo de 25 años ^(53, 369). (Anexo-II).

Estima la morbimortalidad de la enfermedad cardiovascular con ayuda de variables como: edad (35-74 años), sexo, tabaquismo (si/no), diabetes (si/no), presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total y cHDL.

El riesgo a 10 años que estima, lo divide en bajo (<5%), ligero (5-9%), moderado (10-19%), alto (20-39%), muy alto (>39%).

3.4.3. Variables obtenidas por determinación analítica

3.4.3.1. Glucosa

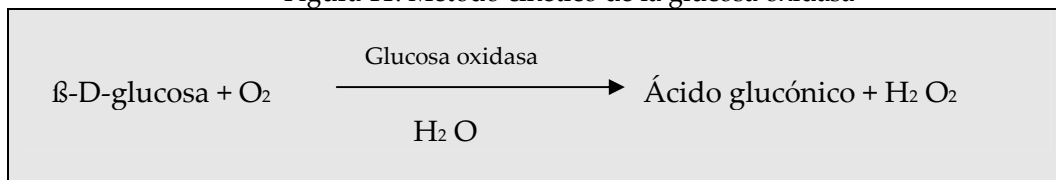
Para su determinación, las muestras se deben obtener después de un período de ayuno mínimo de 8 horas, y siguiendo los mismos procedimientos que para cualquier otro análisis de laboratorio. Se recomienda la utilización de suero, o plasma que contenga el anticoagulante fluoruro de sodio, que inhibe la glucolisis ⁽³⁷⁰⁾.

La muestra no debe permanecer a temperatura ambiente más de 8 horas, debiendo almacenarse entre 2-8 °C en caso de no procesarse en ese intervalo de tiempo. Si los análisis no se completan en 48 horas, o las muestras se deben conservar más de 2 días, se recomienda congelar ⁽³⁷¹⁾ entre -15 °C y -20 °C. La sensibilidad de esta técnica está en 3 mg/dl, y el coeficiente de variación intraensayo es inferior al 3%.

Para la realización de esta determinación, se ha utilizado un autoanalizador DXC 600® (Beckman Coulter-IZASA).

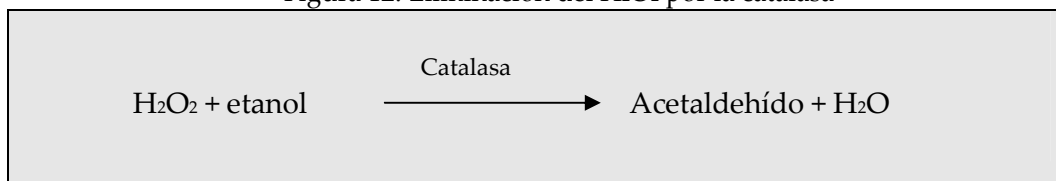
La determinación cuantitativa de glucosa en suero, se realiza por el método cinético de la glucosa oxidasa (figura11) que emplea el electrodo para oxígeno.

Figura 11. Método cinético de la glucosa oxidasa



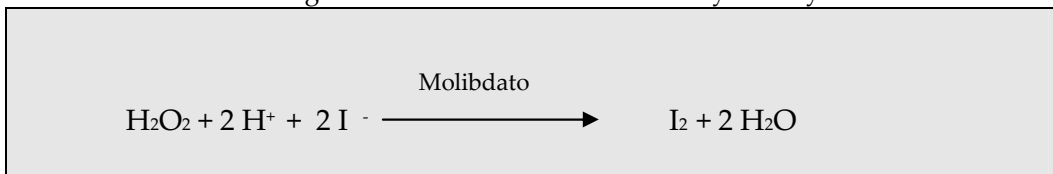
El oxígeno se consume a la misma velocidad en la que la glucosa reacciona para formar ácido glucónico. Debido a que se mide el consumo de oxígeno, en vez de la formación de peróxido, el único requisito es que el peróxido debe ser destruido de tal forma que no vuelva a formar oxígeno; esto se consigue, según la siguiente reacción (figura 12):

Figura 12. Eliminación del H₂O₂ por la catalasa



La adición de etanol hace que H_2O_2 , en presencia de la catalasa, se destruya sin producir oxígeno. Para asegurar la destrucción completa del peróxido, se agrega yoduro y molibdato al reactivo enzimático, lo que produce la siguiente reacción (figura 13):

Figura 13. Eliminación del H_2O_2 con yoduro y molibdato



La velocidad de consumo de oxígeno es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la muestra.

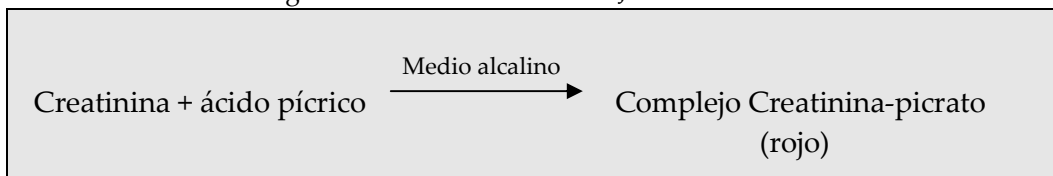
Esta técnica requiere la realización de una curva de calibración y de la utilización de tres niveles de controles internos (bajo, normal y alto). El intervalo de referencia recomendado ^(372, 373) es: 74-118 mg/dl.

3.4.3.2. Creatinina

Se recomienda utilizar como muestra suero o plasma ⁽³⁷¹⁾ que no debe permanecer a temperatura ambiente más de 8 horas; en caso contrario, se procede a refrigerar o congelar.

La determinación cuantitativa de su concentración, se realiza mediante el método cinético de Jaffé ^(374, 375) (figura 14), utilizando el mismo equipo que para la técnica anterior. La sensibilidad es de 0,1 mg/dl y el coeficiente de variación intraensayo es inferior al 3%.

Figura 14. Método cinético de Jaffé



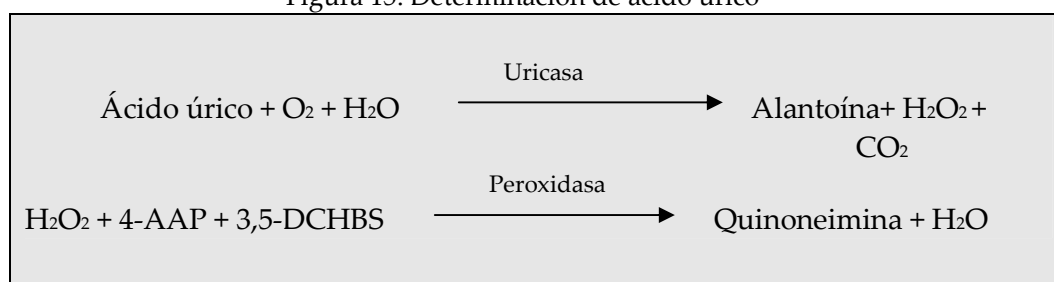
La creatinina de la muestra, se combina con el ácido pícrico y produce un complejo de color rojo. Se mide su absorbancia, a 520 nanómetros, a los 19 y 25

segundos y es proporcional a la concentración de creatinina presente. Requiere la utilización de una curva de calibración y tres niveles de control interno (bajo, normal y alto). El intervalo de referencia recomendado ^(372, 373) es de 0,9-1,3 mg/dl para hombres y 0,6-1,1 mg/dl para mujeres.

3.4.3.3. Ácido úrico

El tipo de muestra, y su conservación, es similar a las de las técnicas anteriores ⁽³⁷¹⁾. La determinación de su concentración se realiza por el método de punto final a tiempo fijo ⁽³⁷⁶⁾, (figura 15), en el mismo sistema automatizado. La sensibilidad de la técnica es de 0,5 mg/dl y variación intraensayo inferior al 3%.

Figura 15. Determinación de ácido úrico



4-AAP: 4-aminoantipirina, 3,5-DCHBS: 3,5-dicloro-2-hidroxibenceno

La concentración de ácido úrico, es proporcional al cambio de absorbancia debido al catabolismo de H₂O₂.

La técnica está sujeta a realización de una curva de calibración y a la utilización de dos niveles de controles (alto, bajo). El intervalo de referencia recomendado ^(372, 373) es de: 4,4-7,6 mg/dl en hombres y 2,3-6,6 mg/dl en mujeres.

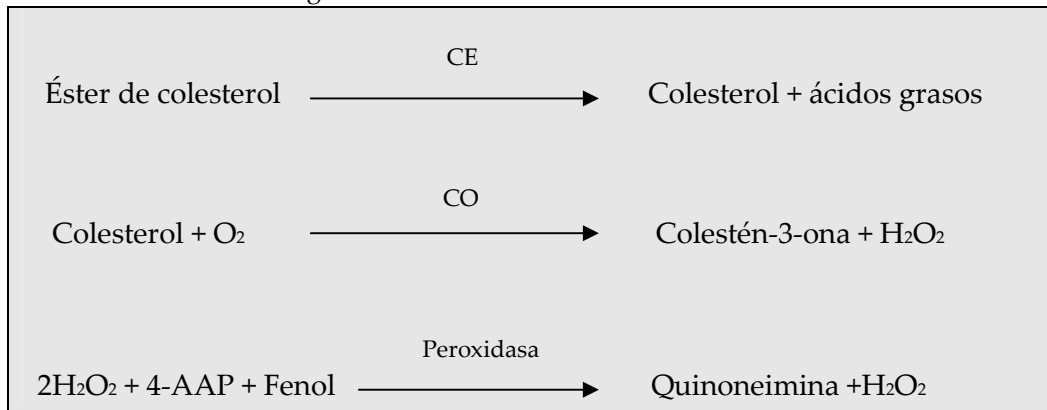
3.4.3.4. Colesterol total

La determinación de colesterol total se realiza por un método de punto final a tiempo fijo (figura 16), con muestras y equipo similares a los de las técnicas anteriores.

En la reacción, la colesterol esterasa (CE) hidroliza los ésteres de colesterol a colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol libre es oxidado a colestén-3-ona y peróxido de hidrógeno por la enzima colesterol oxidasa (CO). La peroxidasa cataliza la reacción del peróxido de hidrógeno con 4-aminoantipirina (4AAP) y

fenol, lo que produce una molécula de quinoneimina de color. Este cambio de absorbancia, a 520 nanómetros, es directamente proporcional a la concentración del colesterol en la muestra.

Figura 16. Determinación de colesterol total



CE: Colesterol esterasa; CO: Colesterol oxidasa

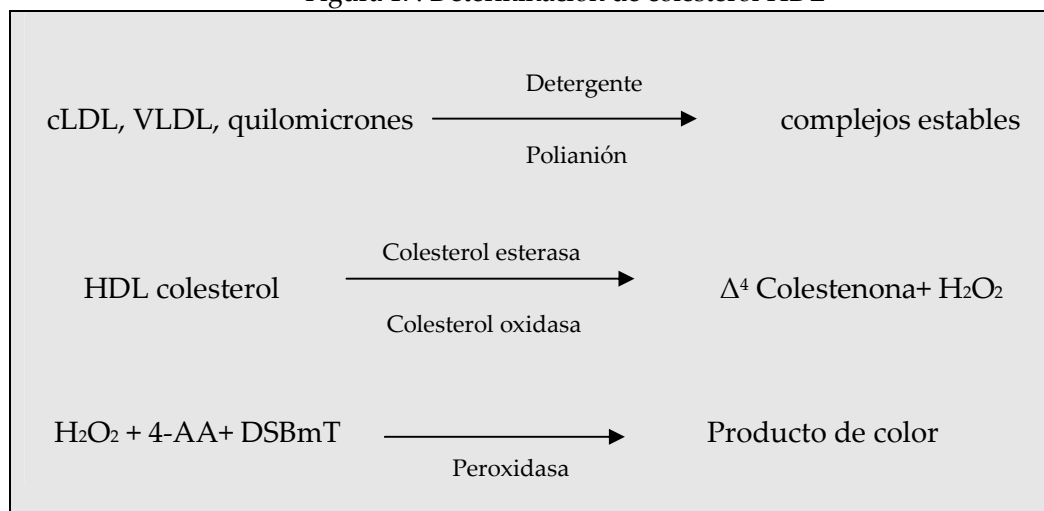
La técnica, como en los casos anteriores, está sujeta al uso de calibrador y dos niveles de control interno. Los valores normales recomendados ^(372, 373) deben ser inferiores a 200 mg/dl. La sensibilidad de la técnica es de 5 mg/dl y el coeficiente de variación intraensayo inferior al 4,5%.

3.4.3.5. Colesterol HDL (cHDL)

La determinación de HDL colesterol se realiza mediante un método de punto final a tiempo fijo (figura 17), en sistemas y con las mismas muestras, referidas para técnicas anteriores.

El método depende de un detergente especial, que solubiliza únicamente las partículas de lipoproteína cHDL, y libera HDL colesterol, para que reaccione con la enzima colesterol esterasa y colesterol oxidasa, en presencia de cromógenos, para generar un producto de color. El mismo detergente también inhibe la reacción de las enzimas de colesterol, con las lipoproteínas LDL, VLDL y los quilomicrones, mediante la adsorción a sus superficies. Un polianión contenido en el reactivo, mejora la selectividad del ensayo, estableciendo enlaces con las partículas anteriores.

Figura 17. Determinación de colesterol HDL



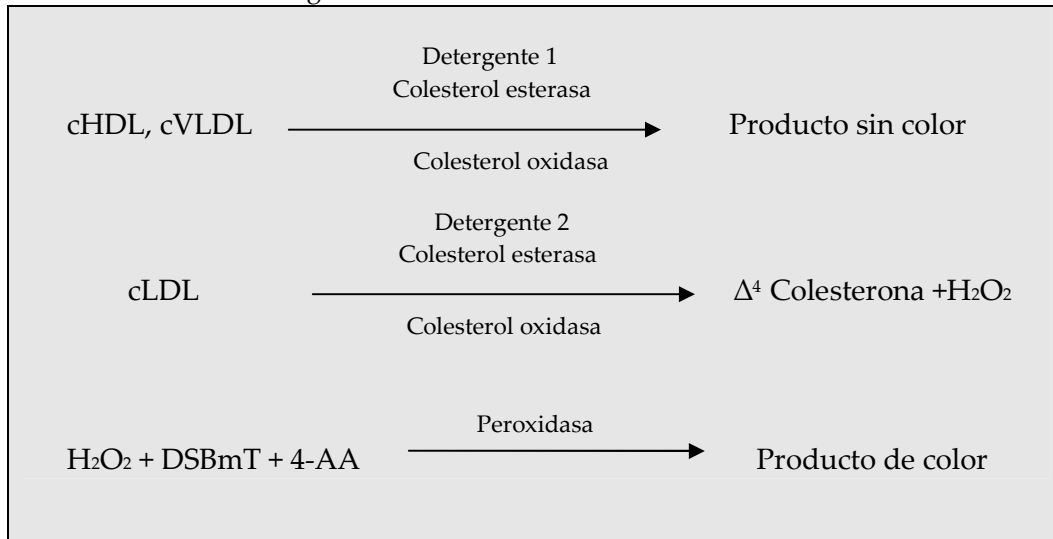
DSBmT: N, N-bis (4-sulfobutil)-m-toluidina-disodio; 4-AA: 4-aminoantipirina

Igualmente, debe usarse calibrador y dos niveles de control. Los valores recomendados ^(372, 373) para hombres deben ser superiores a 40 mg/dl, y para mujeres a 46 mg/dl. La sensibilidad de la técnica es de 5 mg/dl y la variación intraensayo inferior al 3%.

3.4.3.6. Colesterol LDL (cLDL)

Como en los casos anteriores, la determinación se realiza en analizadores DXC-600®, utilizando suero o plasma, mediante un método de punto final a tiempo fijo (figura 18), con los calibradores y controles correspondientes. La sensibilidad de la técnica es de 8 mg/dl, y el coeficiente de variación intraensayo inferior al 3%.

Figura 18 Determinación de colesterol LDL



DSBmT: N, N-bis (4-sulfobutil)-m-toluidina-disodio; 4-AA: 4-aminoantipirina

El método depende de un detergente singular, que disuelve sólo aquellas partículas de las lipoproteínas que no contienen cLDL, y libera el colesterol a fin de que reaccione con la colesterol-esterasa y colesterol-oxidasa, para desencadenar una reacción que no genera color. Un segundo detergente disuelve las partículas de LDL restantes, y un acoplador cromogénico permite la generación de color.

Tanto en hombres como mujeres, los valores de referencia que se recomiendan ^(372, 373) deben ser inferiores a 130 mg/dl.

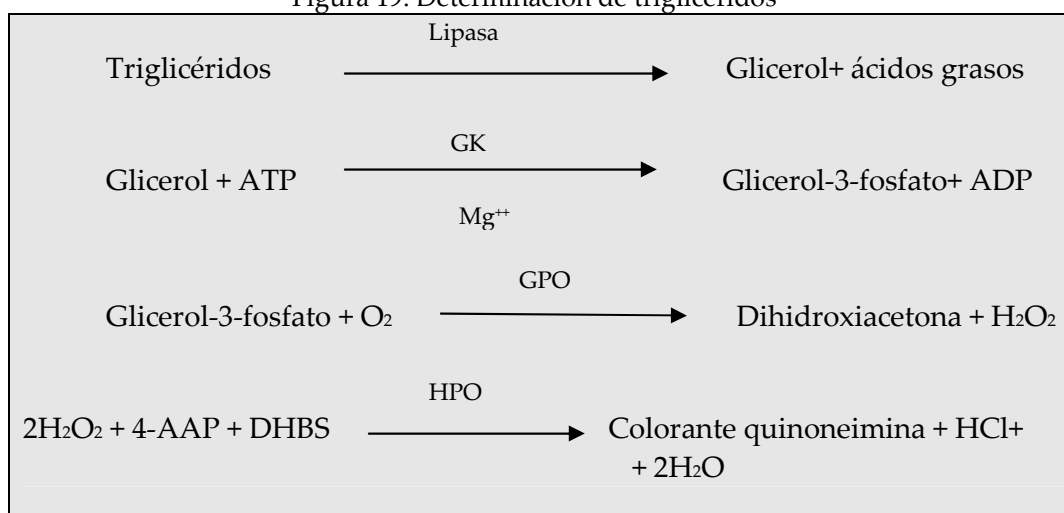
3.4.3.7. Triglicéridos

La concentración se detecta por un método de punto final a tiempo fijo (figura 19), en suero o plasma, utilizando calibradores y controles mediante el sistema automatizado comentado.

Los triglicéridos de la muestra son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos libres, por acción de la lipasa. Una secuencia de tres pasos enzimáticos acoplados usando glicerol quinasa, glicerol fosfato oxidasa y peroxidasa de rábano picante, produce el acoplamiento oxidante del ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzenosulfónico con 4-aminoantipirina y forma un colorante rojo de

quinona imina. La sensibilidad de la técnica es de 10 mg/dl y el coeficiente de variación intraensayo inferior al 3%.

Figura 19. Determinación de triglicéridos



GK: Glicerol kinasa; GPO: Glicerol fosfato oxidasa; HPO: Peroxidasa de rábano picante; DHBS: 3,5-dicloro-2-hidroxibenzenosulfónico.

El intervalo de referencia recomendado ^(372, 373) para hombres y mujeres debe ser inferior a 150 mg/dl.

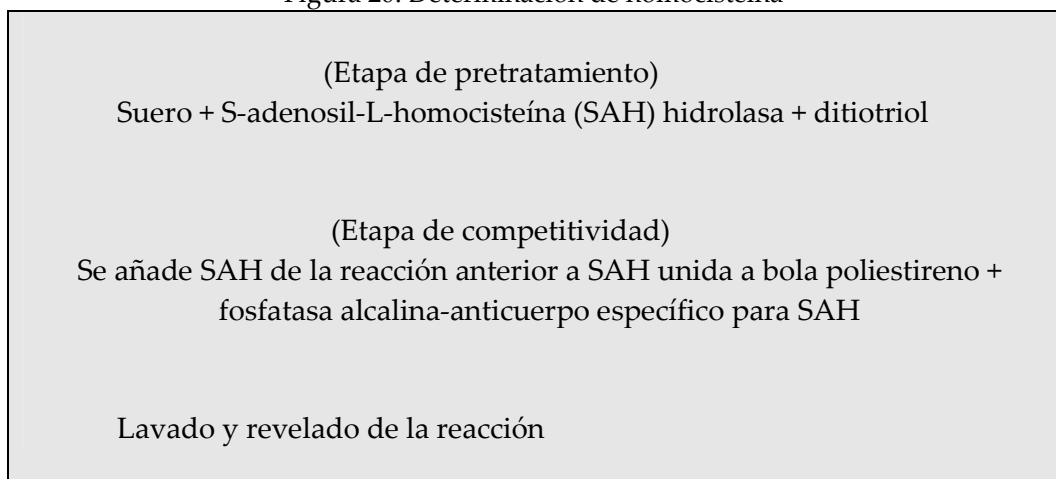
3.4.3.8. Homocisteína

Las muestras de elección son plasma (heparinizado o EDTA) y suero. Es muy importante separar el sobrenadante de las células, lo antes posible después de la recogida, debido a que la síntesis de homocisteína puede tener lugar en los eritrocitos, tras la toma de muestra ^(377, 378). Además, se recomienda que se conserven en hielo hasta su centrifugación y procesamiento.

La muestra permanece estable hasta quince días a 2-8 °C; si su procesamiento no se realiza en este tiempo, debe congelarse a -20 °C.

La determinación cuantitativa se realiza mediante inmunoensayo competitivo por quimioluminiscencia (figura 20), con el analizador IMMULITE 2000® (Siemens).

Figura 20. Determinación de homocisteína



Inicialmente, se realiza un ciclo de pretratamiento de la muestra con S-adenosil-L-homocisteína (SAH) hidrolasa y solución ditioniol (DTT), donde se produce la liberación de la homocisteína unida y conversión a SAH. Tras incubación de unos treinta minutos, la muestra tratada es transferida a un tubo de reacción con una bola de poliestireno recubierta de SAH, y fosfatasa alcalina unida a un anticuerpo específico para SAH. Durante treinta minutos de incubación, la SAH transformada de la muestra pretratada, compete con la SAH inmovilizada por la unión al anticuerpo anti-SAH unido a fosfatasa alcalina. El conjugado enzimático no unido, es eliminado mediante un lavado por centrifugación. El sustrato es añadido en el siguiente paso, y la lectura del resultado de la reacción se realiza por quimioluminiscencia.

Esta técnica, está condicionada al uso de ajustadores, para crear una curva de calibración, y de dos niveles de control (alto, bajo).

La sensibilidad de la técnica es de 0,5 $\mu\text{mol/L}$, y los coeficientes de variación intra e interensayo de 5 y 10%, respectivamente.

Los valores normales recomendados ^(372, 373) oscilan entre 5-15 $\mu\text{moles/L}$. Aunque este rango es para adultos, los hombres tienden a mostrar niveles más altos que las mujeres, y las mujeres postmenopáusicas más altos que las premenopáusicas. Igualmente pueden variar con la edad, área geográfica, factores genéticos, tratamiento con anticonvulsivantes, etc.

3.4.3.9. Interleukina 6 (IL-6)

El tipo de muestra recomendada es suero o plasma (con heparina); es estable durante ocho horas después de la extracción, pero si no se realiza el análisis en ese intervalo de tiempo, debe refrigerarse a 2-8 °C un máximo de 48 horas, siendo necesario su congelación (- 20 °C) si el procesamiento de la muestra es posterior a este tiempo ^(372, 373). Los valores normales recomendados son: 5,3-7,5 pg/ml.

La determinación cuantitativa de IL-6 se realiza por inmunoensayo de quimioluminiscencia con partículas paramagnéticas (figura 21) en analizadores DXI-800® (Beckman-IZASA), precisando de una curva de calibración y tres niveles (bajo, medio y alto) de controles.

Figura 21. Determinación de IL-6

1º	Muestra + partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal murino anti-IL-6 humana + reactivo inhibidor + conjugado de fosfatasa alcalina
2º	Incubación
3º	Lavado que elimina todo lo que no se ha unido a las partículas paramagnéticas
4º	Se añade sustrato quimioluminiscente Lumi-Phos* 530
5º	Se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es directamente proporcional a la concentración IL-6 en la muestra.

Se añade la muestra al recipiente de reacción, junto con partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal murino anti-IL-6 humana, reactivo inhibidor y conjugado de fosfatasa alcalina. Tras incubación en un vaso de reacción, los materiales unidos a la fase sólida son retenidos en un campo magnético, mientras que los materiales que no han quedado unidos a la fase

sólida, se eliminan mediante lavado. A continuación, se añade el sustrato quimioluminiscente Lumi-Phos*530, y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es directamente proporcional a la concentración de IL-6 en la muestra; la cuantificación se obtiene a partir de la curva de calibración.

La sensibilidad analítica es de 0,5 pg/ml, y el coeficiente intraensayo inferior al 12%.

3.4.3.10. PCR ultrasensible

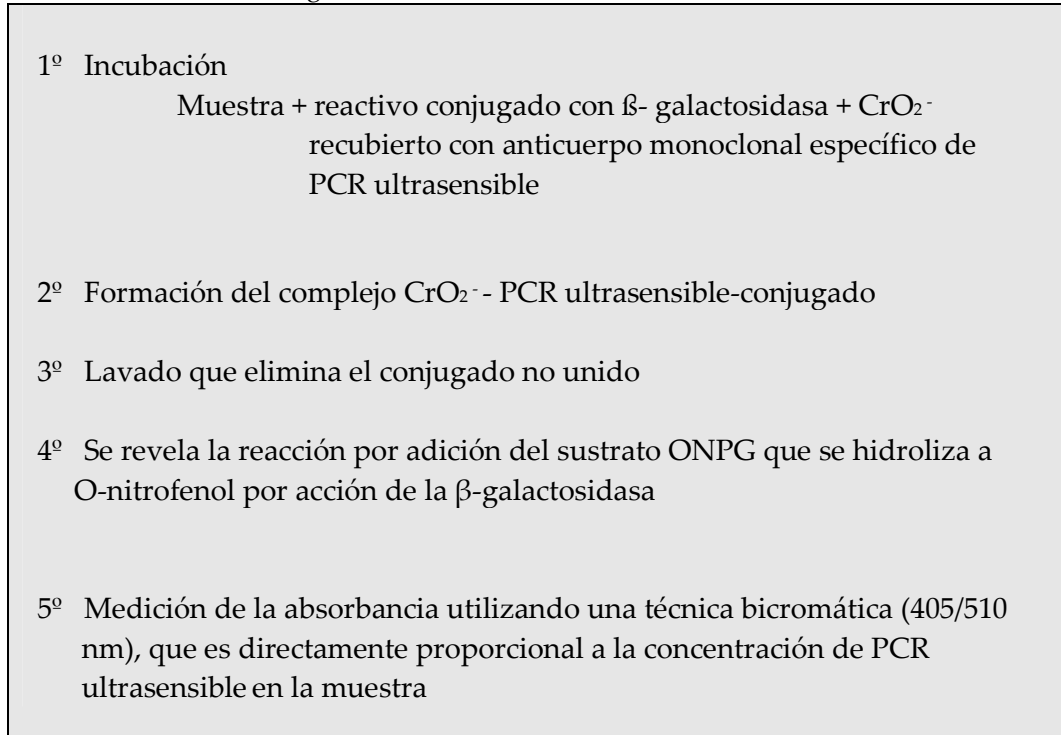
La muestra utilizada es suero, o plasma (heparina de litio o de sodio). Es estable durante 8 horas a temperatura ambiente ⁽³⁷¹⁾, debiendo refrigerarse, como en los casos anteriores.

Los valores para PCR ultrasensible aceptados por la AHA/CDC ⁽³⁷⁹⁾, son de <1, de 1 a 3, ó >3 mg/L, según el riesgo cardiovascular sea mínimo, medio o elevado, respectivamente.

La determinación cuantitativa se realiza con el módulo de inmunoensayo heterogéneo (figura 22), de los sistemas de química clínica Dimension RXL® (Siemens), utilizando calibradores y tres niveles de controles. La sensibilidad analítica es de 0,10 mg/L, y el coeficiente intraensayo inferior a 5,6%.

La muestra se incuba con un reactivo, el conjugado con β -galactosidasa y partículas de dióxido de cromo, todo ello recubierto con un anticuerpo monoclonal específico de la molécula de la proteína C reactiva. Durante el período de incubación, se forma un sándwich partícula de cromo/proteína C reactiva/conjugado. El conjugado no unido se elimina mediante separación magnética y lavado. Posteriormente, el sándwich partícula/proteína C reactiva/conjugado se transfiere a la cubeta, en la que se combina la β -galactosidasa unida al sándwich, con el sustrato cromogénico O-nitrofenil-beta-D-galactopiranosido (ONPG). La β -galactosidasa cataliza la hidrólisis de ONPG a O-nitrofenol (ONP). El cambio de la absorbancia debido a la formación de ONP, es directamente proporcional a la concentración de proteína C reactiva presente en la muestra del paciente, medido utilizando una técnica bicromática (405/510 nm).

Figura 22. Determinación de PCR ultrasensible



ONPG: O -nitrofenil-beta-D-galactopiranosido

3.4.3.11. Mieloperoxidasa (MPO)

La determinación cuantitativa se realiza por inmunoensayo enzimático (ELISA) indirecto, con anticuerpos tipo IgG antimieloperoxidasa, en muestras de suero, con las condiciones de conservación descritas en técnicas anteriores (figura 23).

Figura 23. ELISA indirecto



La superficie de los micropocillos comerciales, recubiertos con antígenos humanos MPO estabilizados, actúan como sustrato antigénico. En ellos se colocan diluciones de muestras del paciente, calibradores y controles, y se incuban permitiendo que los anticuerpos específicos de la muestra reaccionen contra el antígeno en la fase sólida.

Tras el lavado, para eliminar los anticuerpos que no se unieron y otras proteínas séricas, los pocillos se incuban con anticuerpos antihumanos de cabra, que se marcan con peroxidasa de rábano.

Si los resultados son positivos, se forma un complejo estable de tres partes, que consiste en, anticuerpos antihumanos conjugados con peroxidasa de rábano, anticuerpos humanos anti-MPO y antígeno estabilizado en la superficie de los micropocillos.

Tras un nuevo lavado, se detecta este complejo añadiendo una disolución de tetrametilbenzidina y H_2O_2 como sustrato cromogénico.

La intensidad de color que se obtenga en cada pocillo, leído con un espectrofotómetro a 450 nm, será proporcional a la concentración de los anticuerpos anti-MPO de cada muestra.

Los coeficientes de variación intra e interensayo son inferiores a 12 y a 14 %, respectivamente.

3.4.3.12. *Anticuerpos anti-LDL oxidada*

La medición cuantitativa de autoanticuerpos (clase IgG e IgM) contra la LDL oxidada, se realiza por la técnica de ELISA indirecto en un analizador automatizado.

El tipo de muestra, controles, calibradores, conservación, etc., son los habituales en este tipo de pruebas ⁽³⁷¹⁾.

Se dispensan las muestras y controles sobre tiras de micropocillos, que contienen LDL oxidada fijada; inmediatamente después, se coloca sobre ella una placa con unas agujas donde se encuentra inmovilizado LDL nativo, incubándose durante una hora. Los anticuerpos anti-LDL oxidada del paciente, se detectan utilizando un anticuerpo anti IgG e IgM humana conjugado con peroxidasa; tras la adición de la solución de sustrato, aparece un color cuya intensidad es

proporcional a la concentración y/o actividad de los anticuerpos detectados. Los valores por encima de 30 U/ml se consideran positivos.

Los coeficientes de variación intra e interensayo son inferiores a 5 y 10%, respectivamente.

3.4.3.13. Fibrinógeno

El tipo de muestra requerido es plasma con anticoagulante citrato trisódico (3,2%), estable a 2-8 °C hasta 24 horas después de la extracción, debiendo congelarse si no se procesa en ese tiempo ⁽³⁸⁰⁾.

La determinación cuantitativa se realiza por el método derivado del tiempo de protrombina (PT), en el que no se mide directamente la concentración de fibrinógeno, sino que se calcula a través de una curva de calibración creada a partir del PT, utilizando para ello coagulómetros foto-ópticos (por ejemplo, ACL 100® de Beckman-IZASA) ⁽³⁸¹⁾.

Se mide la diferencia de la luz dispersada al final de la reacción, y antes de la transformación de fibrinógeno en fibrina, lo que proporciona los valores de la curva de calibración, que son correlativos con la cantidad de fibrinógeno presente en la muestra. Los valores normales establecidos oscilan entre 200-400 mg/dl. El coeficiente de variación intraensayo es inferior al 8,0%.

3.4.3.14. Factor von Willebrand-Antígeno (FvW-Antígeno)

La muestra necesaria es plasma, con anticoagulante citrato trisódico (3,2%), estable durante dos horas después de su extracción, debiendo congelarse si se sobrepasa ese tiempo ⁽³⁸⁰⁾. Utiliza una curva de calibración y dos niveles (normal y patológico) de controles.

La determinación cuantitativa del antígeno FvW se realiza mediante inmunturbidimetría por partículas de látex (prueba de IL-Test®) en sistemas de coagulación ACL Futura® (Beckman Coulter-IZASA).

Cuando se mezcla un plasma que contiene FvW (antígeno), con el reactivo látex y el tampón de reacción, las partículas aglutinan y el grado de aglutinación es directamente proporcional a la concentración de antígeno contenida en la muestra; se determina midiendo el descenso de la luz transmitida causado por los agregados.

El coeficiente de variación intraensayo es inferior al 5,7%, y los valores esperados, varían en función del grupo sanguíneo ⁽³⁸²⁾, como se observa en el cuadro siguiente:

Valores del FvW según el grupo sanguíneo

Grupo sanguíneo	Valores de FvW-Ag (%)
O	41,1-125,9
A, B, AB	61,3-157,8

3.5. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico de los resultados, fue necesario procesarlos en una base de datos de Microsoft Excel y posteriormente exportarlos al programa estadístico SPSS para Windows, versión 15.0.

Antes de proceder al análisis de los resultados, se realizó una depuración de errores de transcripción, en un principio de forma manual revisando cada uno de los cuestionarios cumplimentados y, posteriormente, mediante métodos estadísticos, utilizando para ello valores medios y valores extremos de las variables.

3.5.1. Análisis descriptivo

Se han analizado las distintas variables de estudio mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos. Las variables cualitativas, tanto las categóricas como las ordinales, fueron descritas en frecuencias absolutas y porcentajes de cada una de las categorías o de los valores ordenados. Las variables cuantitativas continuas, se describen con el valor de la media aritmética y desviación típica, y su intervalo de confianza al 95%.

3.5.2. Análisis bivariable

Para el análisis bivariable de los factores de estudio, entre variables independientes, y su asociación con las variables de respuesta o dependiente, se

han utilizado, para un contraste de hipótesis bilateral, test paramétricos para muestras independientes.

Para la comparación de dos o más muestras independientes, estando medida tanto la variable dependiente o de respuesta, como los factores de estudio de forma cualitativa, se han formado tablas de contingencia, utilizando la prueba paramétrica de la ji cuadrado de Pearson, contrastando la hipótesis nula por la que se establece que las variables que componen la tabla son independientes, siendo así cuando la distancia entre el valor observado y esperado de las casillas de la tabla de contingencia, es pequeño.

Cuando ha sido necesario establecer la asociación existente entre las variables de naturaleza cuantitativa, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson, mediante el cual se contrasta la hipótesis nula en la que la correlación entre ellas es cero.

Para analizar los valores de una variable medida en escala continua, en una población representada en dos categorías, se ha utilizado la t de Student para dos muestras independientes, donde se contrasta la hipótesis nula en la que el valor de la media de la variable cuantitativa continua, es la misma en las dos categorías de la población.

3.5.3. Análisis multivariante

Con el fin de explotar los resultados conforme a los objetivos planteados en esta tesis, se ha recurrido a diversas técnicas estadísticas multivariantes.

3.5.3.1. Análisis factorial de la varianza (ANOVA)

Para el análisis de asociación entre las diversas variables cuantitativas continuas del estudio, y dos variables independientes cualitativas, se ha utilizado el análisis factorial de la varianza. Consiste en analizar el comportamiento de las variables dependientes cuantitativas, en los diversos grupos establecidos, por las combinaciones de los valores de las variables independientes; concretamente, en nuestro estudio, se ha aplicado el análisis de la varianza de dos factores, lo cual nos ha permitido estudiar el efecto de la interacción entre los factores independientes del estudio. Mediante el análisis factorial se contrastó la hipótesis

nula por cada uno de los dos factores independientes, y por cada posible combinación o interacción de los mismos. Previamente, se comprobó el requisito obligatorio para su aplicación de la existencia de homocedasticidad, las varianzas de todos los grupos eran homogéneas, mediante la prueba de Levene.

Una vez comprobada la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre algunas medias, mediante el análisis de la varianza, se utilizó la prueba de comparación múltiple a posteriori de Scheffé, con el fin de determinar entre qué medias existen diferencias estadísticamente significativas, aunque el programa estadístico utilizado no da la opción de realizarla, cuando se introduce en el análisis una variable cuantitativa independiente como covariable.

3.5.3.2. Análisis de la covarianza (ANCOVA)

En el análisis de resultados del estudio, se ha considerado de interés analizar la influencia de dos factores independientes sobre las variables dependientes, reduciendo, anulando o eliminando el efecto de una covariable, que al igual que la variable dependiente, es de naturaleza cuantitativa, a lo que se denomina en estadística, análisis de la covarianza. Mediante este tipo de análisis, se contrasta la hipótesis nula en la que la correlación existente entre la variable dependiente y la covariable, tiene un valor de cero, con lo cual nos permite confirmar que no existe un efecto significativo, o que no está relacionada con la variable dependiente, permitiendo, en este caso, ser eliminada del análisis y realizar un análisis de ANOVA factorial.

3.5.3.3. Análisis discriminante simple

Con el objetivo de describir las diferencias existentes entre los grupos componentes del estudio, a partir de un conjunto de variables cuantitativas, determinando cuáles de ellas nos permiten distinguir un grupo de otro, se ha recurrido al análisis discriminante. A través de una ecuación, denominada discriminante, este análisis separa a los individuos del total de la muestra analizada, indicando a qué grupo pertenece, con un alto grado de probabilidad, cada individuo del estudio, estableciendo además, cuáles de las variables independientes explican las diferencias entre los grupos y contribuyen a discriminar entre ellos.

Para el análisis discriminante simple, entre dos grupos, se ha elegido el modelo por pasos (Stepwise), mediante el cual se obtienen el conjunto de variables discriminantes, entrando a formar parte en el conjunto de forma ordenada, siendo la primera la que aporta la mayor separación entre los grupos, y así sucesivamente hasta el final. Para realizar la anterior discriminación se ha utilizado la medida, Lambda de Wilks, que tiene la capacidad de discriminar entre grupos, una vez que se ha extraído la información de la función hallada previamente; valores próximos a cero en esta medida indican alta discriminación, mientras que la proximidad a uno indica menor ausencia de diferencia entre los grupos. A partir del valor mínimo de Lambda de Wilks, se fijaron como condiciones de inclusión de variables discriminantes en el modelo una tolerancia 0,001 y un valor estadístico F superior a 3,84.

Tras el análisis discriminante, una vez conocidas las variables que forman parte de la función discriminante, se elabora una tabla con la clasificación global de los individuos analizados, con la frecuencia de aciertos y errores.

3.5.3.4. Análisis de regresión lineal múltiple y logística

Con el fin de explorar los valores del riesgo cardiovascular de los individuos estudiados, no enfermos, a través de los valores de las tablas utilizadas, y la influencia que existe entre los factores de estudio o variables independientes, se ha realizado un análisis de regresión lineal múltiple, introduciendo en el modelo inicial, como variables independientes, todas las variables medidas en escala continua y también las cualitativas dicotómicas, codificadas con 0 y 1.

Del mismo modo, con la finalidad de conocer la probabilidad de presentar un valor analítico considerado de riesgo, una vez categorizadas las variables cuantitativas interesadas, se ha realizado un análisis de regresión logística, partiendo de un modelo donde eran introducidas como variables independientes, todas las variables categóricas del estudio. Como medida de asociación, para la interpretación de los resultados y la valoración de la magnitud de asociación, se toma como referencia la Odds Ratio ajustada, con su intervalo de confianza al 95%.

El análisis con técnicas multivariantes, regresión lineal múltiple, ha sido ajustado por las variables edad, sexo y grupo de individuos al que pertenecen (familiares o sin antecedentes). En ambos estudios multivariantes, con el fin de conseguir el modelo más parsimonioso, y dada su finalidad exploratoria, se ha utilizado el método paso a paso "stepwise".

En todos los contrastes de hipótesis realizados con técnicas estadísticas, se ha aceptado la existencia de significación estadística para una confianza superior al 95%, admitiendo un valor aleatorio inferior al 5% ($p < 0,05$).

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4. RESULTADOS

Con el fin de dar respuestas a los objetivos planteados en el estudio, se seleccionó una muestra de 345 individuos, pertenecientes a las tres categorías diferentes que marcan la variable en torno a la cual se han analizado los resultados. Cada una de las categorías está formada por 115 personas, y corresponden al grupo de "Infartados" (GIAM), "Familiares de primer o segundo grado de infartados" (GFIAM) y "Sin antecedentes de infarto ni personales, ni en familiares consanguíneos" (GC). Predominan, de forma muy discreta, los hombres con relación a las mujeres, 53,3% (IC 95% 48-58,6) y 46,7% (IC 95% 41,4-52), respectivamente (tabla 1), con una edad media global de $60,2 \pm 14,2$ años, siendo similar y muy homogénea en relación al sexo (tabla 2).

En el GIAM destaca un mayor porcentaje de hombres (79,1%; IC 95%, 71,7-86,5) respecto a mujeres (20,9%; IC 95%, 13,5-28,1), con una edad media del grupo de $65,2 \pm 12,7$ años, siendo superior en mujeres ($72,8 \pm 9,7$ años) respecto a los hombres ($63,2 \pm 12,7$ años).

En relación al género, la distribución de hombres y mujeres para el GFIAM y GC es muy similar, destacando mayor porcentaje de mujeres en ambos. La edad media global es similar en ambos grupos, $56,6 \pm 13,8$ años en el GFIAM y $58,9 \pm 14,6$ en el GC, manteniéndose esa homogeneidad entre hombres y mujeres.

Tabla 1. Distribución del género en los diferentes grupos

GÉNERO	GRUPOS			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
Mujer N (%)	24 (20,9) (13,5%-28,1%)	71 (61,7) (52,8%-70,6%)	66 (57,4) (48,4%-66,4%)	161 (46,7) (41,4%-52%)
Hombre N (%)	91 (79,1) (71,7%-86,5%)	44 (38,3) (29,4%-47,2%)	49 (42,6) (33,6%-51,6%)	184 (53,3) (48%-58,6%)
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)

GIAM: Grupo de infartados GFIAM: grupo familiares GC: grupo sin antecedentes

Tabla 2. Edad en función de los grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	72,8 ± 9,7	57,3 ± 13,9	58,3 ± 15,3	60,0 ± 14,9
Hombre	63,2 ± 12,7	55,4 ± 13,7	59,7 ± 13,8	60,9 ± 15,5
TOTAL	65,2 ± 12,7	56,6 ± 13,8	58,9 ± 14,6	60,2 ± 14,2

M: Media DT: Desviación Típica GIAM: Grupo de infartados GFIAM: grupo familiares GC: grupo sin antecedentes

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO Y MARCADORES BIOQUÍMICOS CLÁSICOS

Se realiza el análisis bivariado de las variables cualitativas utilizadas como factores de estudio, muchas de ellas como resultado de la categorización de las variables cuantitativas utilizadas; se muestran como proporción, junto con el intervalo de confianza al 95% a partir del error estándar de la proporción (ESP). Para el contraste de las hipótesis, utilizamos el estadístico ji cuadrado de Pearson, habiendo sido necesario cuando el valor de las categorías era bajo, reagrupar los individuos, con la finalidad de poder realizar el análisis estadístico.

En el análisis de las variables cuantitativas utilizadas en el estudio como variables independientes, cada una de ellas se muestra con los valores medios obtenidos en cada uno de los grupos, la desviación típica (DT) como medida de dispersión y su intervalo de confianza al 95%, cuando se hace referencia a los valores principales de cada uno de los grupos.

Como se ha visto anteriormente, el género es un factor muy asociado a los grupos de estudio, una mayor frecuencia de casos de cardiopatía isquémica predominan en el género masculino; lo anterior, junto al hecho de ser el género un factor relacionado en la inmensa mayoría de las constantes biológicas del ser humano, se debe considerar para analizar los resultados; se han utilizado técnicas estadísticas donde el género se ha definido como segundo factor en el análisis. De esta forma, se nos facilita poder verificar la existencia de interacción con la

variable que define y clasifica a los individuos del estudio en grupos. Por los mismos motivos, se considera de interés, utilizar la variable edad como covariable, con el fin de analizar su correlación con los distintos factores independientes utilizados. En el caso de verificar su correlación significativa con el factor a estudiar, permanecía en el modelo de estudio para controlar su acción, en caso contrario se eliminaba del mismo.

4.1.1. Análisis de los factores de riesgo cardiovascular clásicos

4.1.1.1. Práctica de ejercicio físico en función de los grupos de estudio

En el análisis de esta variable, se puede observar que un 60% (IC 95% 54,9-65,1) del total de individuos del estudio no realiza ejercicio de manera habitual, frente al resto, 40% (IC 95% 34,9-45,1), que sí lo practica. Analizando los datos por grupos, se aprecian diferencias entre ellos, de forma que en el GIAM un 83,5% (IC 95% 76,8-90,2) de los individuos no lo realiza frente al 16,5% (IC 95% 9,8-23,2) que sí lo hace de manera habitual. Ocurre lo contrario en los otros dos grupos, donde la práctica de ejercicio corresponde a un porcentaje ligeramente mayor para ambos, 51,3% (IC 95% 42,1-60,5) en el GFIAM y 52,2% (IC 95% 43,2-61,2) en el GC.

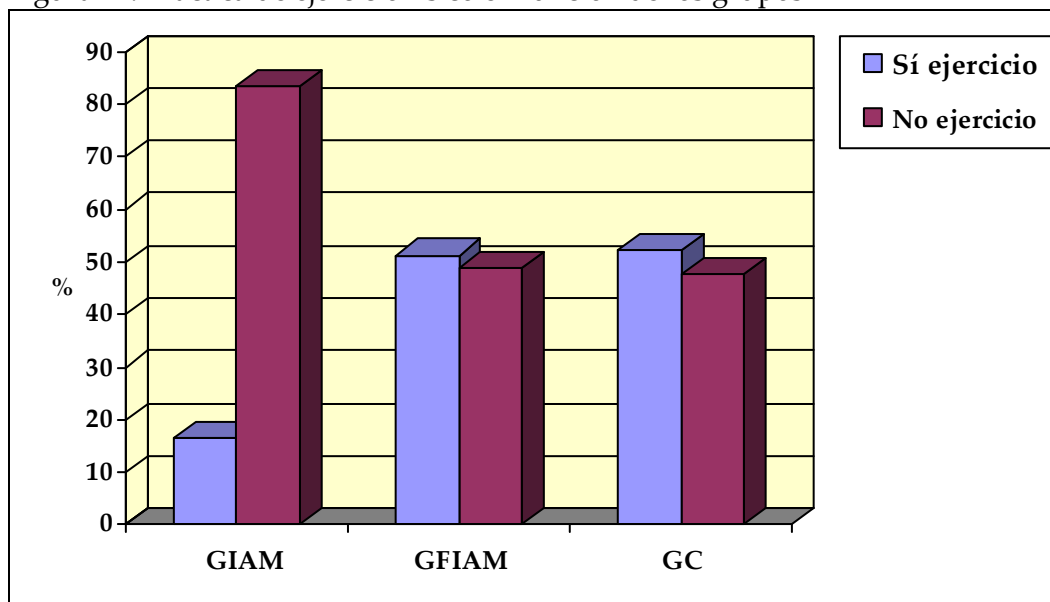
En el contraste de hipótesis realizado entre el GFIAM y GC, no se observa asociación entre las categorías de la variable y los grupos ($p: 0,895$), por lo que no existen diferencias significativas entre éstos en relación a la distribución de esta variable. (Tabla 3, figura 24).

Tabla 3. Práctica de ejercicio físico en función de los grupos de estudio

Realizar ejercicio	Grupos			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
SI N (%)	19 (16,5) 9,8%-23,2%	59 (51,3) 42,1%-60,5%	60 (52,2) 43,2%-61,2%	138 (40,0) 34,9%-45,1%
NO N (%)	96 (83,5) 76,8%-90,2%	56 (48,7) 39,5%-57,9%	55 (47,8) 38,8%-56,8%	207 (60,0) 54,9%-65,1%
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)
ji cuadrado de Pearson: 0,02 p: 0,895				

GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes ESP: Error Estándar de la Proporción

Figura 24. Práctica de ejercicio físico en función de los grupos



GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes

4.1.1.2. Sobrepeso y obesidad en función de los grupos de estudio

Se estudian estas variables utilizando el cálculo del IMC de forma, que se considera normopeso si $IMC < 25$, sobrepeso $IMC \geq 25$ e < 30 , y obesidad $IMC \geq 30$. Se puede apreciar que del total de individuos, el mayor porcentaje, 45,2% (IC 95% 40,1-50,3) se clasifica con sobrepeso, 28,1% (IC 95% 23-33,2) con obesidad y el 26,7% (IC 95% 22-31,4) normopeso.

Por grupos, infartados destaca con el mayor porcentaje de individuos que presentan sobrepeso, con un 50,4% (IC 95% 41,2-59,6), seguido para la misma categoría de IMC del GFIAM con el 47% (IC 95% 38-56), y del GC con 38,3% (IC 95% 29,3-47,3). Se observa además, cómo esta tendencia en los grupos se mantiene para la categoría obesidad, así el GIAM destaca con 31,3% (IC 95% 22,9-39,7), seguido del GFIAM y del GC con 27% (IC 95% 19-35) y 26,1% (IC 95% 18,1-34,1), respectivamente. En el caso del normopeso, la tendencia es inversa para los distintos grupos, el GC presenta el mayor porcentaje para esta categoría (35,7%; IC 95% 26,9-44,5), seguido del GFIAM (26,1%; IC 95% 18,1-34,1), y del GFIAM (18,3%; IC 95% 11,2-25,3). Tabla 4, figura 25.

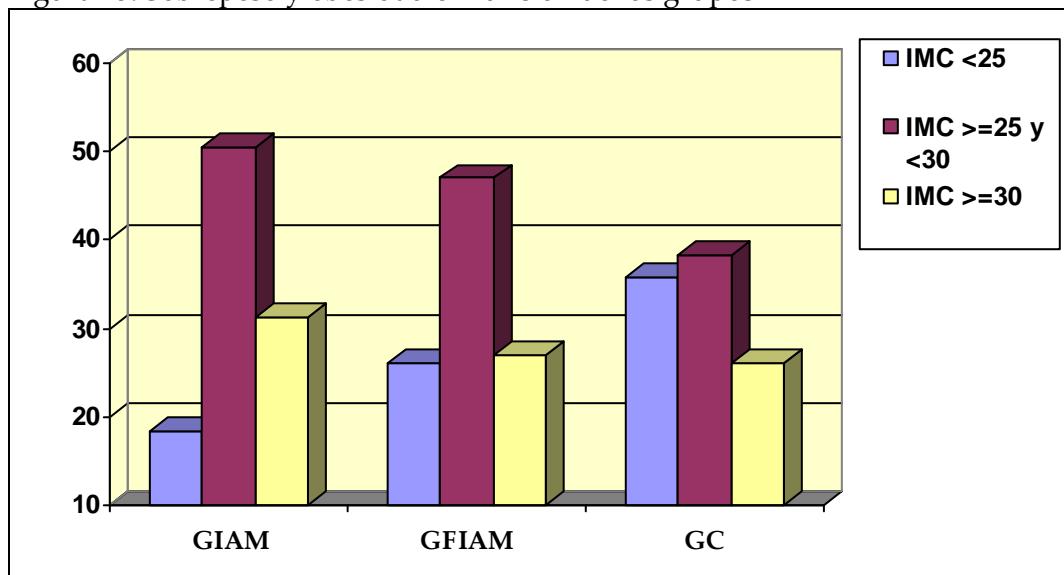
Cuando se aplica el estadístico ji cuadrado, entre el GFIAM y GC, el valor para p: 0,254 indica, que no existe asociación entre las categorías de la variable y los grupos.

Tabla 4. Sobrepeso y obesidad en función de los grupos de estudio

Sobrepeso- grado de obesidad	Grupos			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
IMC < 25 N (%)	21 (18,3) 11,2%-25,3%	30 (26,1) 18,1%-34,1%	41 (35,7) 26,9%-44,5%	92 (26,7) 22%-31,4%
IMC ≥ 25 y <30 N (%)	58 (50,4) 41,2%-59,6%	54 (47,0) 37,9%-56,1%	44 (38,3) 29,3%-47,3%	156 (45,2) 40,1%-50,3%
IMC ≥ 30 N (%)	36 (31,3) 22,9%-39,7%	31 (27) 19%-35%	30 (26,1) 18,1%-34,1%	97 (28,1) 23,4%-32,8%
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)
ji cuadrado Pearson: 2,74 p: 0,254				

GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes

Figura 25. Sobrepeso y obesidad en función de los grupos



GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes

4.1.1.3. Obesidad abdominal en función de los grupos de estudio

En la tabla 5, se puede ver para el total de individuos del estudio, un porcentaje discretamente superior de individuos con obesidad abdominal (54,5%; IC 95% 49,2-59,8) frente a los que no la presentan (45,5%; IC 95% 40,3-50,7).

Cuando se analiza la variable por grupos, infartados presenta mayor frecuencia de individuos sin obesidad abdominal (53%; IC 95% 44-62) que con ella (47%; IC 95% 38-56). Para los otros grupos del estudio, ocurre lo contrario, y el mayor porcentaje corresponde a los que presentan esta variable, siendo algo superior en el GFIAM (60,9%; IC 95% 52,1-69,7) respecto al GC (55,7%; IC 95% 46,7-64,7). Figura 26.

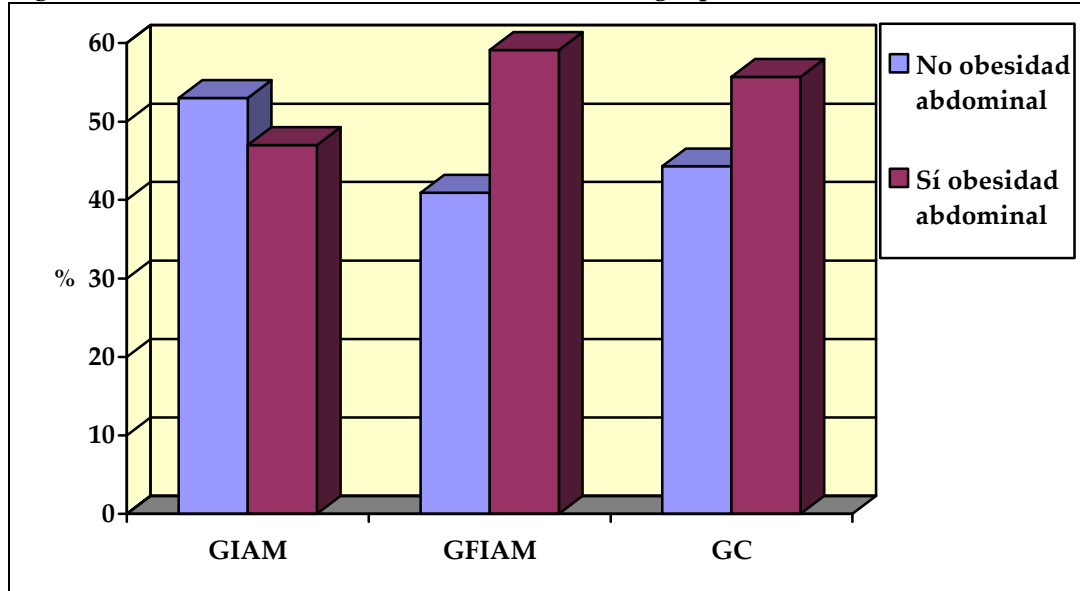
En el contraste de hipótesis realizado entre el GFIAM y GC, el valor de p: 0,593 indica que no existe asociación entre las categorías de la variable y los grupos.

Tabla 5. Obesidad abdominal en función de los grupos de estudio

Perímetro de cintura	Grupos			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
No obesidad abdominal N (%)	61 (53,0) 44%-62%	45 (39,1) 30,2%-48%	51 (44,3) 35,2%-53,4%	157 (45,5) 40,3%-50,7%
Sí obesidad abdominal N (%)	54 (47,0) 38%-56%	70 (60,9) 52,1%-69,7%	64 (55,7) 46,7%-64,7%	188 (54,5) 49,2%-59,8%
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)
ji cuadrado Pearson: 0,280			p: 0,593	

GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes

Figura 26. Obesidad abdominal en función de los grupos



GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes

4.1.1.4. Índice de masa corporal (IMC) en función de los grupos y género

En el análisis de esta variable, se obtienen resultados homogéneos para los diferentes grupos del estudio. El total de la muestra presenta un valor medio de $27,8 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ (IC 95% 27,3-28,3), siendo similares los valores para todos los grupos del estudio.

El efecto de la edad sobre el IMC, es estadísticamente significativo, ya que está linealmente relacionada la variable ($p: 0,040$), motivo por el cual no se elimina del análisis, con el fin de estimar la relación existente entre el IMC con los factores grupo y género. Una vez se tiene en cuenta este efecto, en el análisis de resultados se aprecia, que las pequeñas diferencias entre los valores del IMC para los distintos grupos no son estadísticamente significativas ($p: 0,682$). Ocurre lo mismo cuando se realiza el análisis de la variable en función del factor género, no observándose diferencias significativas del IMC entre hombres y mujeres ($p: 0,557$). Tabla 6 y figura 27.

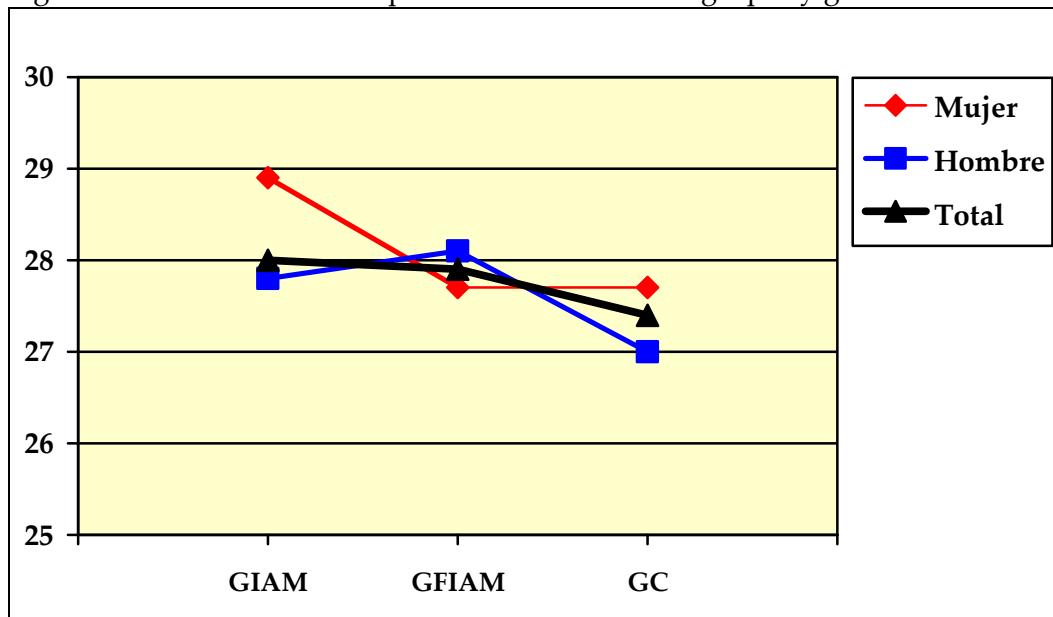
Cuando se analiza la posible interacción entre los factores grupo y género, se puede ver que los valores del IMC en los distintos grupos no difieren en función del género ($p: 0,616$).

Tabla 6. Relación del índice de masa corporal entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	28,9 ± 5,5	27,7 ± 6,0	27,7 ± 4,5	27,9 ± 5,3
Hombre	27,8 ± 3,3	28,1 ± 4,2	27,0 ± 3,7	27,7 ± 3,6
TOTAL	28,0 ± 3,8	27,9 ± 5,3	27,4 ± 4,2	27,8 ± 4,5
Covariable edad: F: 4,23 p: 0,040				
Grupos: F: 0,384 p: 0,682				
Género: F: 0,341 p: 0,557				
Interacción Grupo - Género: F: 0,485 p: 0,616				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 27. Índice de masa corporal entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes

4.1.1.5. Perímetro de cintura en función de los grupos y el género

El valor medio para el total de individuos del estudio es de $99,7 \pm 12,4$ cm (IC 95% 87,2-112), siendo las cifras de la variable para los distintos grupos muy

similares entre sí, aunque destaca ligeramente el GIAM respecto a los otros dos, con un perímetro de cintura medio de $101,1 \pm 10,3$ cm (IC 95% 90,8-111,4).

La edad tiene un efecto significativo ($p < 0,001$) sobre los resultados de la variable, de forma que se la incluye en el análisis como covariable; cuando se realiza el contraste de hipótesis en función del factor grupo, donde se plantea como hipótesis nula, igualdad de valores medios de perímetro de cintura, se obtiene un valor de $p: 0,248$, lo que significa que es posible aceptar como cierta esta hipótesis y que por tanto, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de la variable para los distintos grupos, aunque, para el GFIAM las cifras son ligeramente superiores que las del GC. Tabla 7 y figura 28.

Cuando se plantea el contraste de hipótesis en función del factor género, se aprecia que los valores medios de perímetro de cintura de hombres y mujeres tampoco presentan diferencias significativas ($p: 0,397$) aunque hay que indicar, que en estas últimas la variable para cualquier grupo, es siempre ligeramente superior al de hombres.

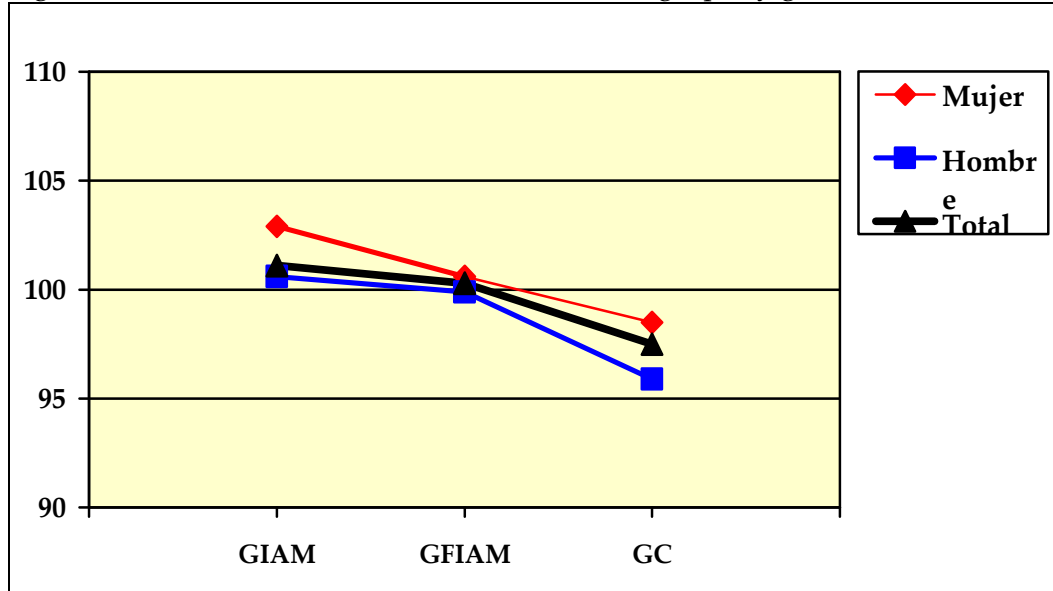
Por último, al analizar la posible interacción entre los factores grupo y género, se obtiene un valor para $p: 0,871$, lo que indica que las cifras de perímetro de cintura en los distintos grupos, no difieren en función del género.

Tabla 7. Relación del perímetro de cintura entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	102,9 ± 13,5	100,6 ± 16,1	98,5 ± 12,5	100,0 ± 12,2
Hombre	100,6 ± 9,3	99,9 ± 11,4	95,9 ± 11,9	99,3 ± 10,6
TOTAL	101,1 ± 10,3	100,3 ± 14,3	97,5 ± 12,3	99,7 ± 12,4
Covariable edad:		F: 4,5	p < 0,001	
Grupos:		F: 1,4	p: 0,248	
Género:		F: 0,718	p: 0,397	
Interacción Grupo - Género:		F: 0,139	p: 0,871	

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 28. Perímetro de cintura entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes

4.1.1.6. Antecedente de hipertensión arterial en función de los grupos

En el análisis de esta variable, el porcentaje de las diferentes categorías para el del total de individuos del estudio, es similar, de forma que un 47,8% (IC 95% 42,5-53,1) son hipertensos frente al 52,2% (IC 95% 46,9-57,5) que no lo son; sin embargo, para cada grupo la similitud porcentual entre las categorías no se mantiene.

Destaca mayor número de hipertensos (66,9%; IC 95% 58,3-75,5) en el GIAM, en relación al GFIAM y al GC con 37,4% (IC 95% 28,6-46,2) y 39,2% (IC 95% 30,4-48) respectivamente, siendo en estos dos últimos, el porcentaje mayor para no hipertensos. Tabla 8 y figura 29.

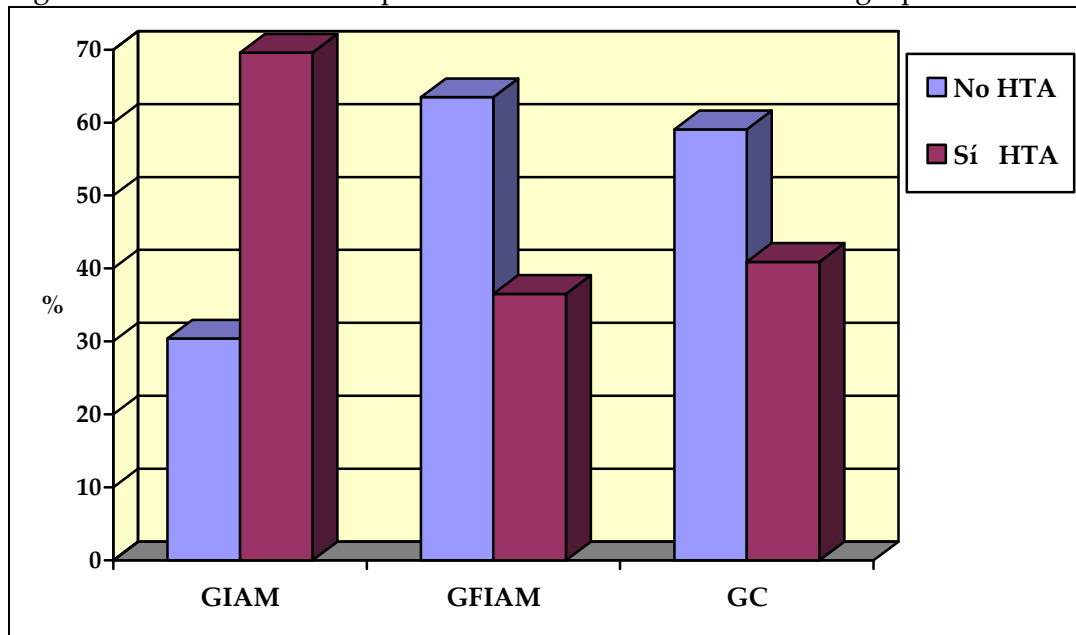
El estadístico ji cuadrado de Pearson, en el contraste de hipótesis entre el GFIAM y el GC, indica que no existe asociación ($p: 0,786$) entre la variable y los grupos.

Tabla 8. Antecedente de hipertensión arterial en función de los grupos

Tensión arterial	Grupos			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
No HTA N (%)	38 (33,1) 24,5%-41,7%	72 (62,6) 53,8%-71,4%	70 (60,8) 51,3%-69,7%	180 (52,2) 46,9%-57,5%
Si HTA N (%)	77 (66,9) 58,3%-75,5%	43 (37,4) 28,6%-46,2%	45 (39,2) 30,4%-48%	165 (47,8) 42,5%-53,1%
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)
ji cuadrado Pearson: 0,07 p: 0,786				

GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes

Figura 29. Antecedente de hipertensión arterial en función de los grupos



GIAM: grupo infartados GFIAM: grupo familiares infartados GC: grupo sin antecedentes

4.1.1.7. Presión arterial sistólica en función de los grupos y género

De forma general, se observan valores de la presión arterial sistólica similares en los tres grupos, siendo el valor medio para el total de individuos del estudio $130 \pm 16,9$ mmHg (IC 95% 113,1-146,9) destacando ligeramente el GIAM, con un valor superior al de los otros dos.

La edad, al igual que para otras muchas variables, presenta una influencia positiva ($p < 0,001$) sobre los valores de presión arterial, lo que obliga a introducirla como covariable. En el análisis estadístico se plantea como hipótesis nula, ausencia de diferencias entre las medias de los valores de presión arterial sistólica en función de los grupos; tras el contraste de hipótesis, se obtiene un valor de $p: 0,101$ lo que obliga a aceptar esta hipótesis como cierta.

Los infartados presentan una media para la presión arterial de $134,3 \pm 17,7$ mmHg (IC 95% 116,6-152), ligeramente superior a la del grupo de familiares y de sin antecedentes, con media de $128,4 \pm 18$ mmHg (IC 95% 110-146,4) y de $127,3 \pm 14$ mmHg (IC 95% 113,3-141,3), respectivamente.

En relación al factor género, cuando se realiza el contraste de hipótesis, tampoco se puede rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias de presión arterial sistólica para hombres y mujeres, porque no se obtienen diferencias estadísticamente significativas para la variable, $p: 0,458$. Mientras que en el GIAM, son las mujeres las que mayor valor de PAS presentan, en los otros grupos, el valor en hombres supera al de mujeres. Tabla 6 y figura 30.

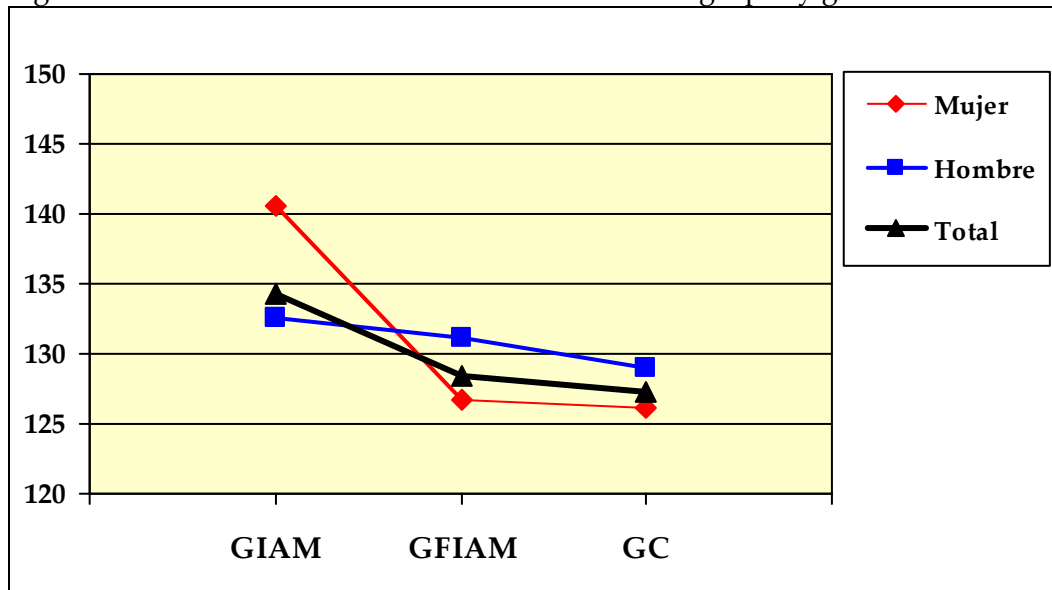
La presión sistólica en los distintos grupos, no difiere en función del género como indica el resultado del contraste de hipótesis ($p: 0,154$).

Tabla 9. Relación de la PAS entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	140,6 ± 14,4	126,7 ± 19,9	126,1 ± 15,5	128,5 ± 18,1
Hombre	132,6 ± 18,1	131,2 ± 14,1	129,0 ± 11,5	131,3 ± 15,7
TOTAL	134,3 ± 17,7	128,4 ± 18,0	127,3 ± 14,0	130,0 ± 16,9
Covariable edad: F: 56,189 p <0,001				
Grupos: F: 2,304 p: 0,101				
Género: F: 0,552 p: 0,458				
Interacción Grupo - Género: F: 1,883 p: 0,154				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 30. Presión arterial sistólica entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.8. Presión arterial diastólica en función de los grupos y género

Para esta variable, se observan cifras medias homogéneas en los distintos grupos del estudio, siendo el valor medio total de $71,2 \pm 10,1$ mmHg (IC 95% 61,1-81,3).

La edad ejerce un efecto importante sobre la variable ($p < 0,001$), por lo que es incluida en el análisis como covariable. Al analizar los valores de presión diastólica por grupos, se puede ver que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p: 0,136$), pero es el GIAM el que mayor valor medio presenta, $73,8 \pm 9,5$ mmHg (IC 95% 64,3-83,3) en relación al GFIAM y al GC, con $70,6 \pm 11,4$ mmHg (IC 95% 59,2-82,0) y $69,3 \pm 8,8$ mmHg (IC 95% 60,5-78,1), respectivamente.

En cuanto al comportamiento de la variable en función del género, los hombres presentan cifras algo superiores a las mujeres, para cualquiera de los grupos; el valor de $p: 0,037$, indica que existen diferencias significativas en este análisis y, si se observan las cifras de presión arterial, estas diferencias corresponden al grupo de familiares. Tabla 10 y figura 31.

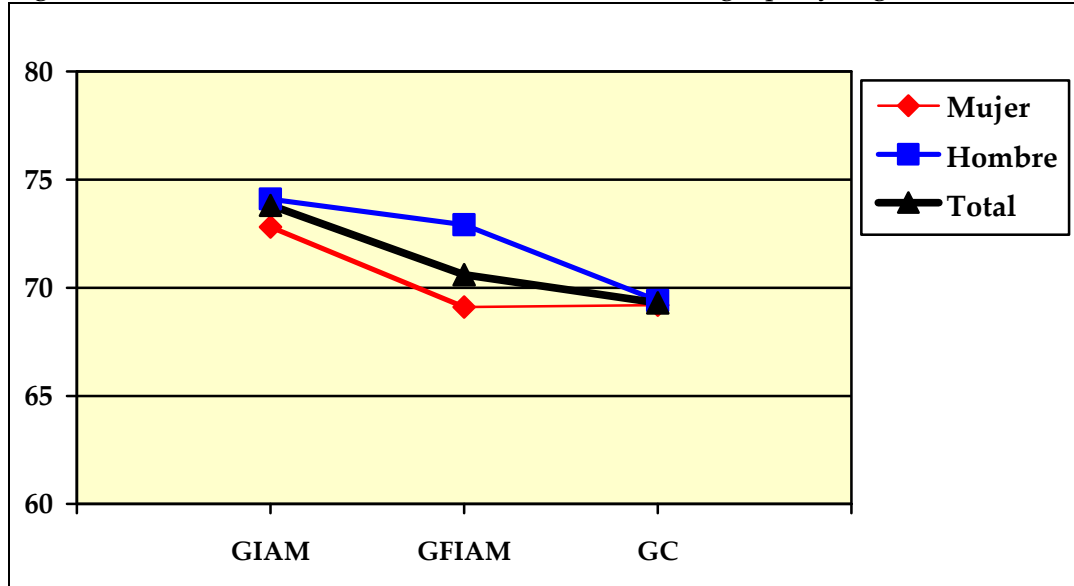
Al estudiar la posible interacción entre los factores grupo y género, los valores de presión diastólica para los grupos no difieren en función del género ($p: 0,230$).

Tabla 10. Relación de la PAD entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	72,8 ± 7,5	69,1 ± 12,2	69,2 ± 9,7	69,7 ± 10,6
Hombre	74,1 ± 9,9	72,9 ± 9,7	69,4 ± 7,5	72,6 ± 9,5
TOTAL	73,8 ± 9,5	70,6 ± 11,4	69,3 ± 8,8	71,2 ± 10,1
Covariable edad: F: 24,635 p < 0,001				
Grupos: F: 2,007 p: 0,136				
Género: F: 4,406 p: 0,037				
Interacción Grupo - Género: F: 1,48 p: 0,230				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 31. Presión arterial diastólica entre los distintos grupos y el género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.9. Hábito tabáquico en función de los grupos

En el análisis de esta variable se pueden observar diferencias entre las categorías en las que se divide, de forma que un 54,5% (IC 95% 49,2-59,8) del total de individuos son no fumadores frente al 45,5% (IC 95% 40,2-50,8) que son fumadores-exfumadores.

Esta variable presenta también, diferencias de distribución en los distintos grupos de estudio así, en el GIAM predominan los fumadores-exfumadores con una frecuencia del 64,3% (IC 95% 55,7-72,9), en relación al GFIAM y al GC, donde ocurre lo contrario, los no fumadores suponen el mayor porcentaje de individuos con un 58,3% (IC 95% 49,3-67,3) y 69,6% (IC 95% 61,2-77,7), respectivamente.

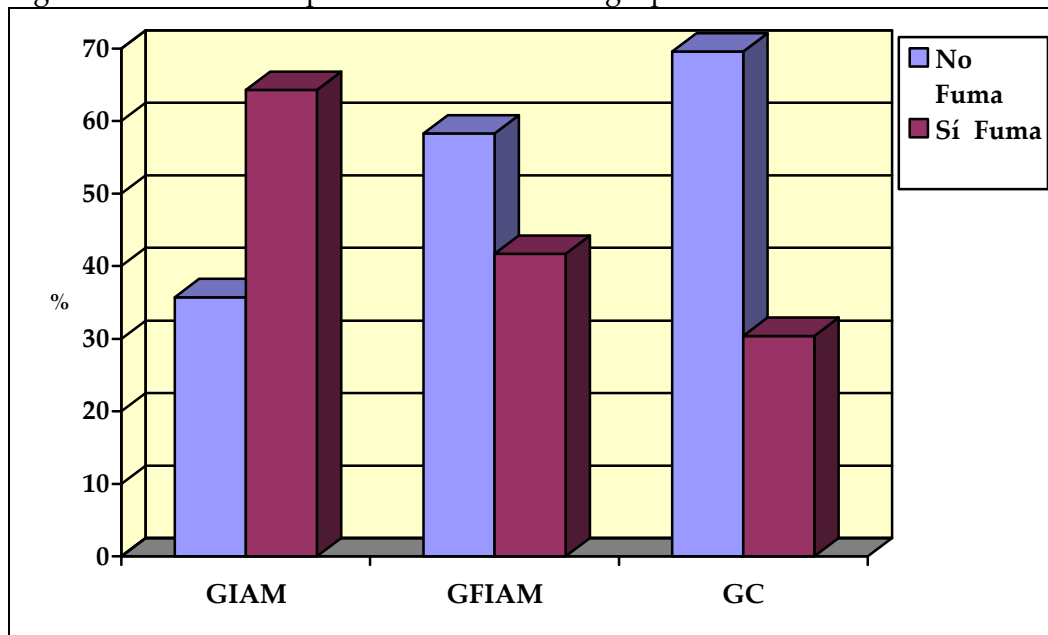
En el contraste de hipótesis entre los grupos GFIAM y GC, se observa un valor de $p: 0,074$, próximo a la significancia, pero que indica que no existe asociación entre las diferentes categorías de la variable hábito tabáquico y los grupos. Tabla 11 y figura 32.

Tabla 11. Hábito tabáquico en función de los grupos de estudio

Hábito tabáquico	GRUPOS			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
No hábito N (%)	41 (35,7) 27%-44,4%	67 (58,3) 49,3%-67,3%	80 (69,6) 61,2%-77,7%	188 (54,5) 49,2%-59,8%
Sí hábito o Ex N (%)	74 (64,3) 55,7%-72,9%	48 (41,7) 32,7%-50,7%	35 (30,4) 22%-38,8%	157 (45,5) 40,2%-50,8%
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)
ji cuadrado Pearson: 3,19 p: 0,074				

GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

Figura 32. Hábito tabáquico en función de los grupos



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.10. Antecedente de dislipemia en función de los grupos

Se encuentran diferencias entre las categorías de la variable, de forma, que el 68,1% (IC 95% 63,2-73) del total de los individuos son dislipémicos, frente al 31,9% (IC 95% 27-36,8) que no lo son.

Cuando se analiza la variable en función de los grupos, el mayor porcentaje de dislipémicos está en el GIAM y en el GFIAM con un 73,1% (IC 95% 65,1-81,1) y 71,3% (IC 95% 63,1-79,5), respectivamente, mientras que para el GC la frecuencia de individuos con esta patología es mucho más baja, 60% (IC 95% 51,1-68,9). Tabla 12 y figura 33.

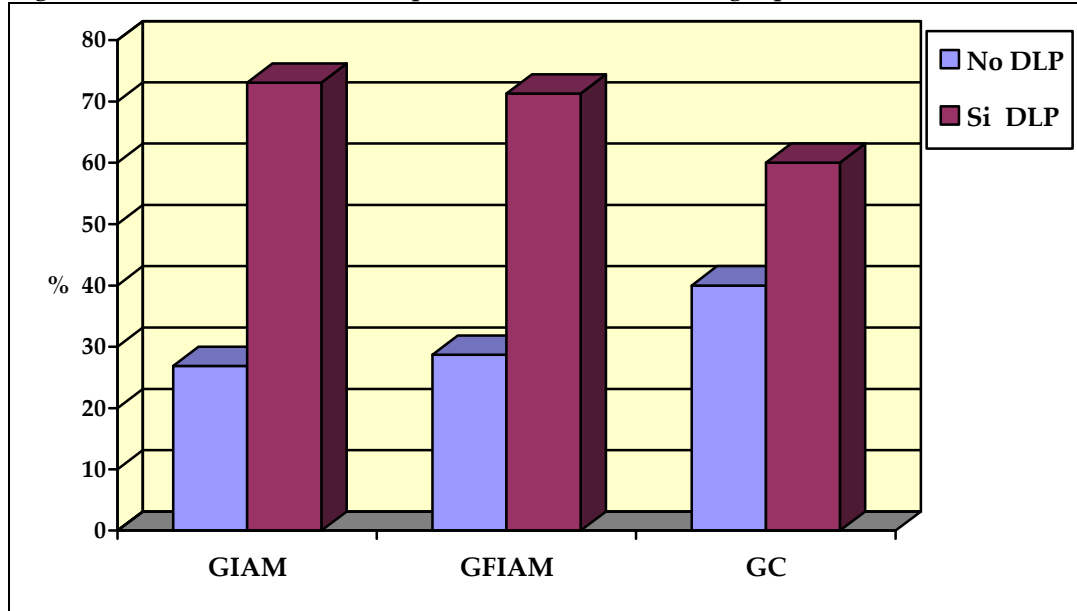
En el contraste de hipótesis para el GFIAM y el GC, se obtiene un valor de p : 0,071 que, aunque se aproxima a la significancia estadística, no permite afirmar que exista asociación entre la variable dislipemia y los grupos.

Tabla 12. Antecedente de dislipemia en función de los grupos de estudio

Dislipemia	GRUPOS			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
No DLP N (%)	31 (26,9)	33 (28,7)	46 (40)	110 (31,9)
Si DLP N (%)	18,8%-35%	20,5%-36,9%	31,1%-48,9%	27-36,8
	84 (73,1) 65,1%-81,1%	82 (71,3) 63,1%-79,5%	69 (60) 51,1%-68,9%	235 (68,1) 63,2-73
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)
ji cuadrado Pearson: 3,26			p: 0,071	

GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

Figura 33. Antecedente de dislipemia en función de los grupos



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.11. Antecedente de hipercolesterolemia en función de los grupos

En la tabla 13 se observan diferencias porcentuales entre las categorías de la variable, así, un 62% (IC 95% 56,9-67,1) del total de los individuos del estudio se agrupan como hipercolesterolémicos frente al 38% (IC 95% 32,9-43,1), no lo son. En el análisis por grupos, el GIAM es el que mayor prevalencia para este factor presenta (65,2%; IC 95% 56,6-73,8), seguido del GFIAM (63,4%; IC 95% 54,6-72,2) y GC (57,4%; IC 95% 48,4-66,4).

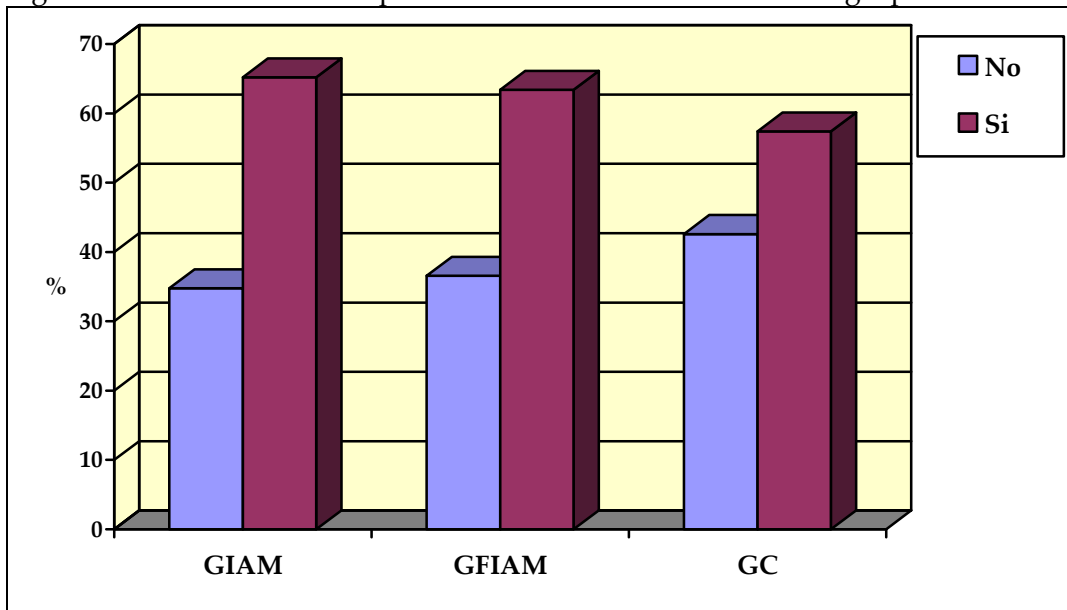
Cuando se realiza el contraste de hipótesis entre familiares y sin antecedentes, el valor de p : 0,594 indica que no existen diferencias significativas, entre las categorías de la variable para los individuos de cada uno de estos grupos. Figura 34.

Tabla 13. Antecedente de hipercolesterolemia en función de los grupos de estudio

Niveles elevados de colesterol	GRUPOS			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
No hipercolesterolemia N (%)	40 (34,8) 26,1%-43,5%	42 (36,6) 27,8%-45,4%	49 (42,6) 33,6%-51,6%	131 (38) 32,9%-43,1%
Sí hipercolesterolemia N (%)	75 (65,2) 56,6%-73,8%	73 (63,4) 54,6%-72,2%	66 (57,4) 48,4%-66,4%	214 (62) 56,9%-67,1%
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)
ji cuadrado Pearson: 0,280 p: 0,594				

GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

Figura 34. Antecedente de hipercolesterolemia en función de los grupos



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.12. Colesterol en función de los grupos y del género

El colesterol medio total para los individuos del estudio es de $188,8 \pm 44,2$ mg/dl (IC 95% 144,6-233).

En el análisis por grupos de los niveles de esta molécula lipídica, se plantea un contraste de hipótesis, donde existe igualdad de medias para esta variable. La edad se debe incluir como covariable, por su importante efecto sobre los valores del colesterol; el valor de p : 0,072, aunque roza la significancia estadística, no nos permite rechazar la hipótesis planteada, lo que indica que las diferencias entre los valores medios de colesterol de los distintos grupos, no difieren lo suficiente como para considerarse significativos. La variable en el GIAM, tiene un valor medio inferior al de los otros dos, siendo en el GFIAM de $199,4 \pm 44,4$ mg/dl (IC 95% 155-243,8) y superior al del GC con $187,6 \pm 34,5$ mg/dl (IC 95% 153,1-222,1). Tabla 14 y figura 35.

En el contraste de hipótesis en función del factor género, donde se plantea la igualdad de valores medios de colesterol para hombres y mujeres, no se observan diferencias estadísticamente significativas (p : 0,610) en función del sexo.

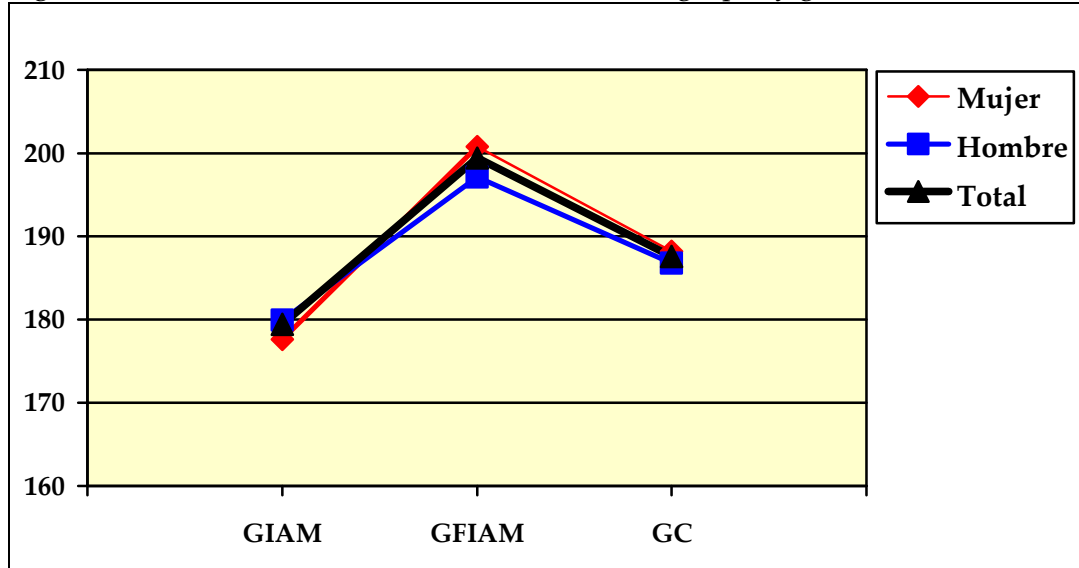
No existe interacción entre los factores grupo y género (p : 0,944) de forma, que los niveles de colesterol en los distintos grupos de estudio, no difieren en función del género.

Tabla 14. Relación de los niveles de colesterol entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	177,6 ± 43,9	200,8 ± 45,1	188,2 ± 32,3	192,2 ± 40,8
Hombre	179,9 ± 51,9	197,1 ± 43,7	186,8 ± 37,6	185,8 ± 46,8
TOTAL	179,4 ± 50,2	199,4 ± 44,4	187,6 ± 34,5	188,8 ± 44,2
Covariable edad: F: 8,235 p: 0,004				
Grupos: F: 2,646 p: 0,072				
Género: F: 0,260 p: 0,610				
Interacción Grupo - Género: F: 0,058 p: 0,944				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 35. Niveles de colesterol entre los diferentes grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.13. Triglicéridos en función de los grupos y género

El valor medio de triglicéridos en el total de individuos es de $122,9 \pm 71,5$ mg/dl (IC 95% 51,4 - 194,4) observándose diferencias entre los distintos grupos del estudio.

La edad no influye sobre los valores de la variable ($p: 0,521$) con lo que no se incluye como covariable en el tratamiento estadístico; en el contraste de hipótesis planteado en función de los grupos, se observan diferencias significativas ($p: 0,024$) entre los valores medios de triglicéridos para los diferentes grupos. Es en el GIAM donde mayor nivel medio de triglicéridos se observa $132 \pm 66,2$ mg/dl (IC 95% 54,2-198,2), seguido del GFIAM con 130 ± 84 mg/dl (IC 95% 46-214) y del GC con $106,8 \pm 59,9$ mg/dl (IC 95% 46,9-166,7).

En el contraste de hipótesis en función del factor género, también se observan diferencias significativas ($p: 0,027$) en los niveles de triglicéridos entre hombres y mujeres para el GFIAM y GC, siendo en hombres superior al de mujeres para cualquiera de los grupos.

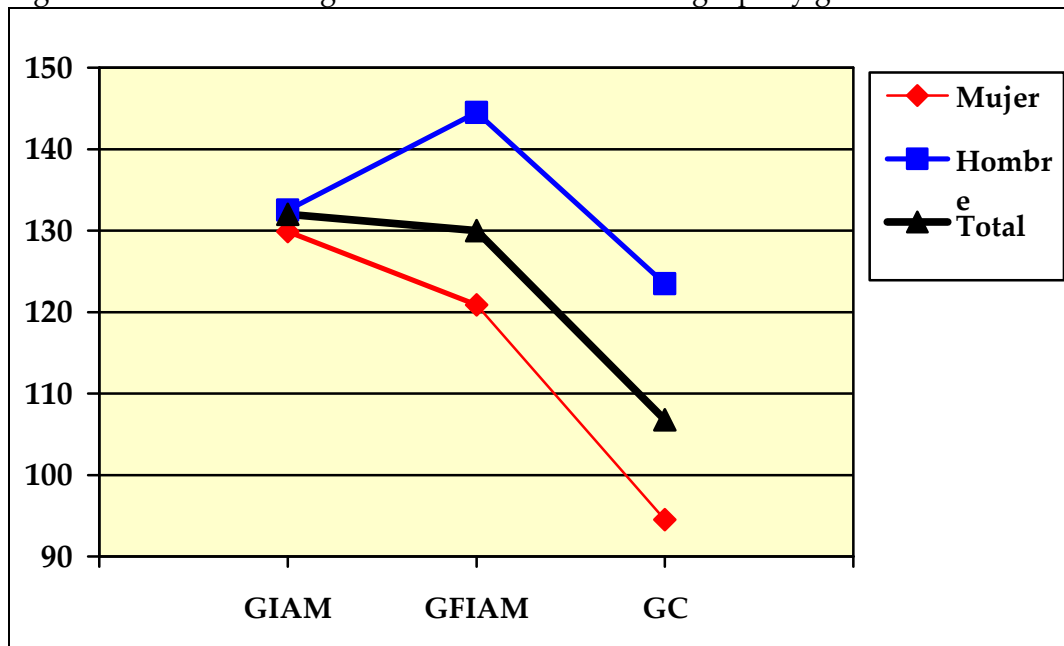
No existe interacción ($p: 0,432$) entre los dos factores de estudio por lo tanto, los niveles de triglicéridos en los grupos no difieren en relación al sexo. Tabla 15 y figura 36.

Tabla 15. Relación de los niveles de TG entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	129,9 ± 54,4	120,9 ± 86,7	94,5 ± 52,2	111,4 ± 70,9
Hombre	132,5 ± 69,2	144,5 ± 78,2	123,5 ± 65,8	133,0 ± 70,6
TOTAL	132,0 ± 66,2	130,0 ± 84,0	106,8 ± 59,9	122,9 ± 71,5
Covariable edad: F: 0,413 p: 0,521				
Grupos: F: 3,785 p: 0,024				
Género: F: 4,935 p: 0,027				
Interacción Grupo - Género: F: 0,842 p: 0,432				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 36. Niveles de triglicéridos entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.14. HDL colesterol en función de los grupos y género

El valor medio de la variable para el total de individuos de la muestra es de $43,2 \pm 16$ mg/dl (IC 95% 27,2-59,2), observándose diferencias entre los grupos del estudio.

La edad no tiene un efecto significativo ($p: 0,090$) sobre los valores del cHDL, con lo que a diferencia de otras muchas variables del estudio, no es necesario incluirla como covariable en el análisis estadístico. De esta manera, en el contraste de hipótesis que se plantea en función del factor grupos, se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p < 0,001$). El valor medio más bajo se encuentra en el GIAM con $35,5 \pm 12,7$ mg/dl (IC 95% 22,6-48), seguido de GFIAM con $46,2 \pm 15,6$ mg/dl (IC 95% 30,6-61,8) y GC con $48,1 \pm 16,6$ mg/dl (IC 95% 31,5-64,7).

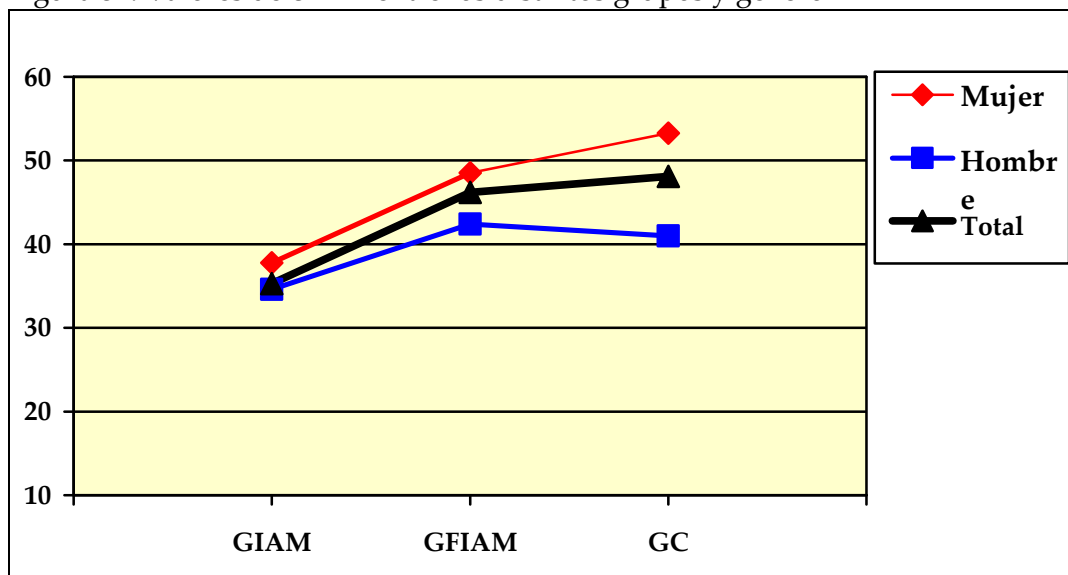
También existen diferencias significativas ($p < 0,001$) en el contraste de hipótesis en función del factor género; En el análisis de la posible interacción entre los factores grupo y género, el valor de $p: 0,086$ indica que los valores de cHDL en los grupos no difieren en función del sexo. Tabla 16 y figura 37.

Tabla 16. Relación de los niveles de cHDL entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	$37,8 \pm 12,4$	$48,5 \pm 15,5$	$53,3 \pm 17,4$	$48,9 \pm 16,6$
Hombre	$34,6 \pm 12,7$	$42,4 \pm 15,2$	$41,0 \pm 12,5$	$38,2 \pm 13,7$
TOTAL	$35,3 \pm 12,7$	$46,2 \pm 15,6$	$48,1 \pm 16,6$	$43,2 \pm 16,0$
Covariable edad: F: 2,884 p: 0,090				
Grupos: F: 14,083 p < 0,001				
Género: F: 17,557 p < 0,001				
Interacción Grupo - Género: F: 2,474 p: 0,086				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 37. Valores de cHDL entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.15. LDL colesterol en función de los grupos y género

Se observa que no existe homogeneidad en la distribución de esta variable por grupos. El valor medio de cLDL para el total de individuos del estudio es de $118,1 \pm 36,5$ mg/dl (IC 95% 81,6-154,6).

La edad ejerce un efecto importante ($p: 0,014$) sobre las cifras de este marcador lipídico con lo que, debe incluirse en el estudio como covariable. Al realizar el análisis de cLDL por grupos, encontramos diferencias significativas ($p: 0,024$) entre ellos de manera que, el GFIAM con cifras medias de $126,0 \pm 36,2$ mg/dl (IC 95% 89,8-162,2) tiene valores superiores al GIAM con $116,9 \pm 41,7$ mg/dl (IC 95% 75,2-158,6) y al GC con $111,2 \pm 29,3$ mg/dl (IC 95% 81,9-140,5).

En el análisis en función del factor género, no se observan diferencias de valores de cLDL entre hombres y mujeres ($p: 0,513$); para el GIAM y GC, los niveles de esta lipoproteína son inferiores en mujeres respecto a hombres, no ocurriendo lo mismo en el de GFIAM donde el valor de cLDL es muy similar en ambos.

Analizando la posible interacción entre los factores grupo y género, se observa que los valores de cLDL para los distintos grupos no difieren según el género ($p: 0,642$). Tabla 17 y figura 38.

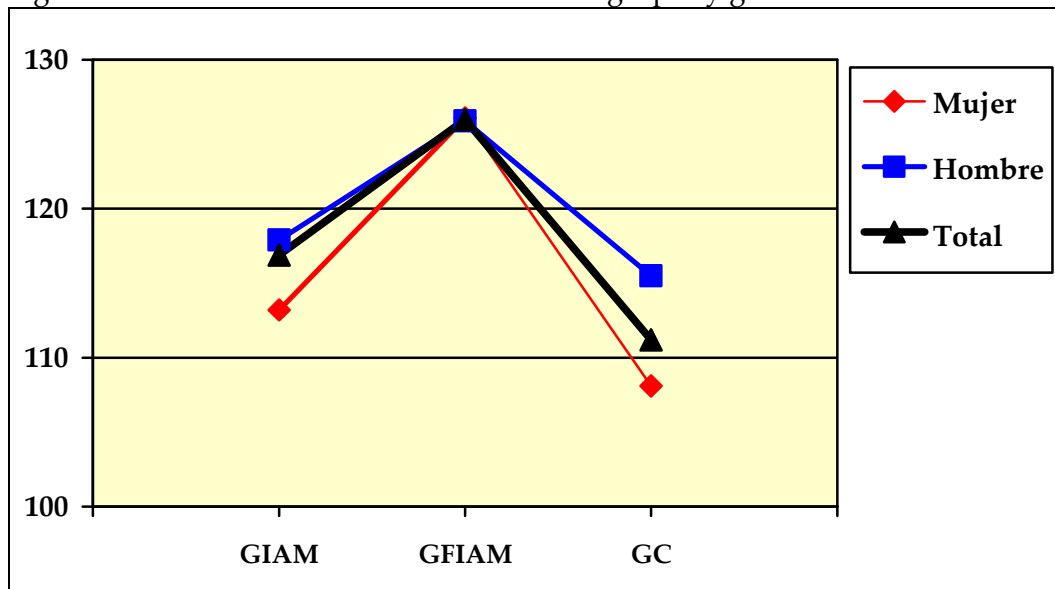
Se puede apreciar en el GC en relación al GFIAM, que los valores de cLDL son inferiores tanto en hombres como en mujeres.

Tabla 17. Relación de los niveles de cLDL entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	Total M ± DT
Mujer	113,2 ± 36,7	126,1 ± 33,7	108,1 ± 27,0	116,8 ± 32,5
Hombre	117,9 ± 43,1	125,9 ± 40,3	115,5 ± 32,0	119,2 ± 39,7
TOTAL	116,9 ± 41,7	126,0 ± 36,2	111,2 ± 29,3	118,1 ± 36,5
Covariable edad: F: 6,064 p: 0,014				
Grupos: F: 3,771 p: 0,024				
Género: F: 0,429 p: 0,513				
Interacción Grupo - Género: F: 0,443 p: 0,642				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 38. Niveles de cLDL entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.16. Antecedente de diabetes en función de los grupos de estudio

En el análisis de la diabetes, se aprecia una importante diferencia entre las categorías en las que se divide, de forma que un 35,6% (IC 95% 30,6-40,6) del total de los individuos del estudio son diabéticos y el resto, 64,4% (IC 95% 59,4-69,4), no.

Por grupos de estudio, destaca el elevado porcentaje de diabéticos en el GIAM (54,8%; IC 95% 45,8-63,8), frente al GFIAM y al GC, donde los no diabéticos presentan el mayor porcentaje, 73,9% (IC 95% 65,9-81,9) para ambos grupos. Tabla 18, figura 39.

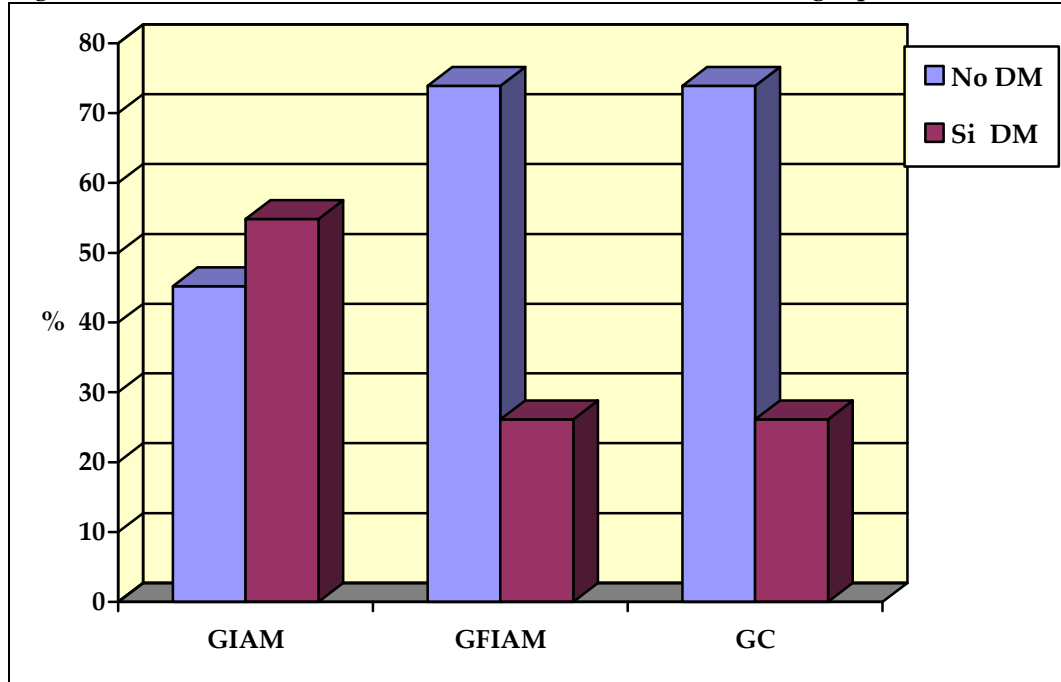
En el contraste de hipótesis realizado entre el GFIAM y GC, el valor que se obtiene de p indica que no existe asociación entre la variable diabetes y estos grupos.

Tabla 18. Antecedente de diabetes en función de los grupos de estudio

Diabetes	Grupos			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
No Diabetes N (%)	52 (45,2) 36,2%-54,2%	85 (73,9) 65,9%-81,9%	85 (73,9) 65,9%-81,9%	222 (64,4) 59,4%-69,4%
Sí Diabetes N (%)	63 (54,8) 45,8%-63,8%	30 (26,1) 18,1%-34,1%	30 (26,1) 18,1%-34,1%	123 (35,6) 30,6%-40,6%
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)
ji cuadrado Pearson: 0,000 p: 1,000				

GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

Figura 39. Antecedente de diabetes mellitus en función de los grupos



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.1.17. Glucosa en función de los grupos y género

En el análisis de esta variable, no se observa homogeneidad entre los grupos del estudio; el valor total medio es de $118,1 \pm 38,2$ mg/dl (IC 95% 79,9-156,3) y destaca el GIAM con una media superior a la de los otros grupos.

La edad tiene importante efecto sobre los valores de glucosa y se la incluye como covariable en el estudio estadístico así, en el análisis por grupos se observan diferencias entre los valores de la variable que no llegan a ser significativos ($p: 0,061$). El GIAM tiene los valores más altos, $128,4 \pm 34$ mg/dl (IC 95% 162,4 – 94,4) en relación con los otros dos grupos, GC con $112,7 \pm 41,4$ mg/dl (IC 95% 71,3-154,1), y GFIAM con $110,3 \pm 36,9$ mg/dl (IC 95% 73,4-147,2).

En el análisis de la variable en función del género, hay diferencias entre los valores de hombres y mujeres pero no llegan a ser significativas ($p: 0,663$). Para el GIAM y el GFIAM, el valor medio de glucosa en mujeres supera al de hombres sin embargo, en el GC ocurre lo contrario. Tabla 19 y figura 40.

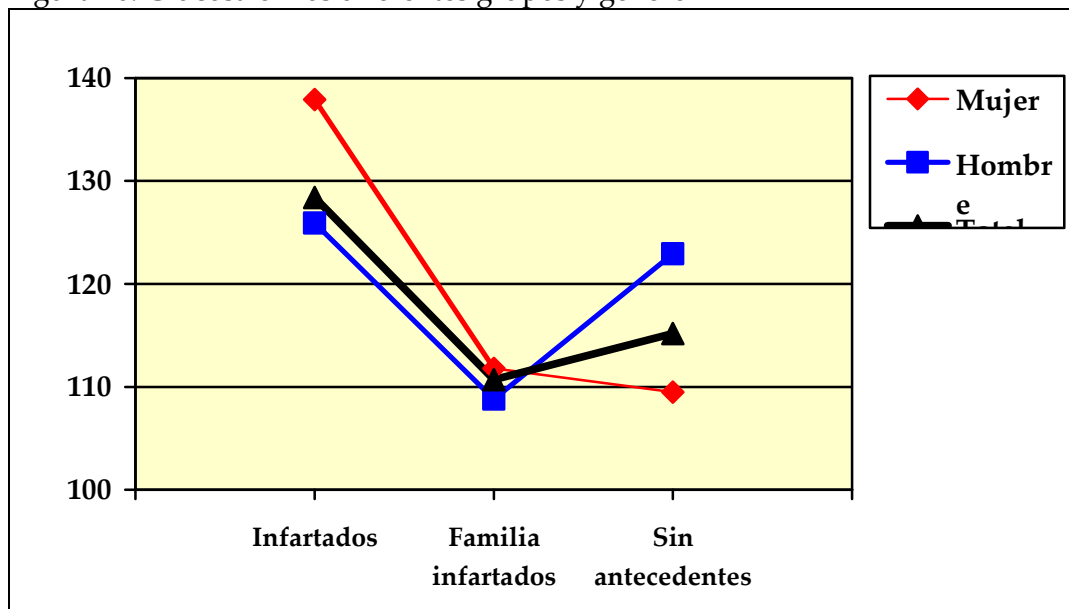
Cuando se analiza la posible interacción entre los factores grupo y género, el valor de p: 0,199 indica que las diferencias de valores de glucosa entre hombres y mujeres de los diferentes grupos, no son significativas.

Tabla 19. Relación de la glucosa entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	137,9 ± 38,4	110,8 ± 38,5	108,5 ± 31,7	114,7 ± 36,9
Hombre	125,9 ± 32,5	107,8 ± 34,5	118,9 ± 51,0	120,0 ± 39,1
TOTAL	128,4 ± 34,0	110,3 ± 36,9	112,7 ± 41,4	118,1 ± 38,2
Covariable edad: F: 24,301 p <0,001				
Grupos: F: 2,814 p: 0,061				
Género: F: 0,190 p: 0,663				
Interacción Grupo - Género: F: 1,620 p: 0,199				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 40. Glucosa en los diferentes grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.2. Análisis de otros factores de riesgo

4.1.2.1. Hábito enólico en función de los grupos

Se puede observar una importante diferencia de frecuencia entre las distintas categorías en las que se divide esta variable, así un 72,2% (IC 95% 67,5-76,9) del total de individuos del estudio declaran no beber alcohol de manera habitual, frente al 27,8% (IC 95% 23,1-32,5) que sí lo hace.

En el análisis por grupos, esta tendencia porcentual se mantiene, de forma que en el GFIAM y en el GC, el 19,1% (IC 95% 11,9-26,3) de los individuos presentan este hábito, mientras que el 80,9% (IC 95% 73,7-88,1) no. Sin embargo, en el GIAM, la diferencia entre las frecuencias de las categorías se reduce, debido a la elevada cantidad de individuos que presentan este hábito, el 45,2% (IC 95% 36,1-54,3). Tabla 20 y figura 41.

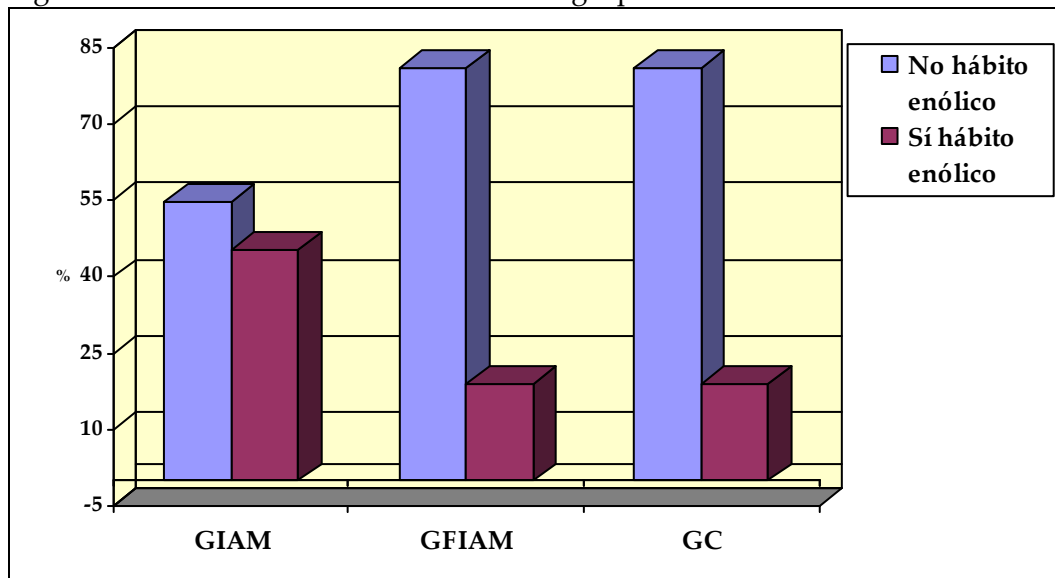
En el contraste de hipótesis, entre el GFIAM y el GC, no existe asociación ($p: 1,00$ entre la variable y los grupos).

Tabla 20. Hábito enólico en función de los grupos de estudio

Hábito enólico	Grupos			TOTAL
	GIAM	GFIAM	GC	
No Hábito N (%)	63 (54,8) 45,7%-63,9%	93 (80,9) 73,7%-88,1%	93 (80,9) 73,7%-88,1%	249 (72,2) 67,5%-76,9%
Sí Hábito N (%)	52 (45,2) 36,1%-54,3%	22 (19,1) 11,9%-26,3%	22 (19,1) 11,9%-26,3%	96 (27,8) 23,1%-32,5%
Total N (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	345 (100)
ji cuadrado Pearson: 0,000 p: 1,000				

GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

Figura 41. Hábito enólico en función de los grupos



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.2.2. Ácido úrico en función de los grupos y género

En el análisis de los niveles de ácido úrico en los individuos del estudio, se observa un valor medio total de $5,6 \pm 1,7$ mg/dl (IC 95% 3,5-7,3) y no se aprecian diferencias entre los valores de los distintos grupos.

La edad se debe incluir como covariable en el análisis estadístico por su influencia sobre la variable ($p < 0,001$). Al contrastar la hipótesis nula de igualdad de valores de ácido úrico en función de los grupos, se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre ellos; el valor más elevado se puede observar en el GIAM con $6,4 \pm 1,9$ mg/dl (IC 95% 4,5-8,3) siendo similares los valores en los otros dos grupos, GFIAM con $5,2 \pm 1,4$ mg/dl (IC 95% 3,8-6,6) y GC con $5,1 \pm 1,6$ mg/dl (IC 95% 3,5-7,7).

También se encuentran diferencias significativas ($p < 0,001$) cuando se realiza el contraste de hipótesis en función del factor género, para el GFIAM y GC, como se puede ver en la tabla 21.

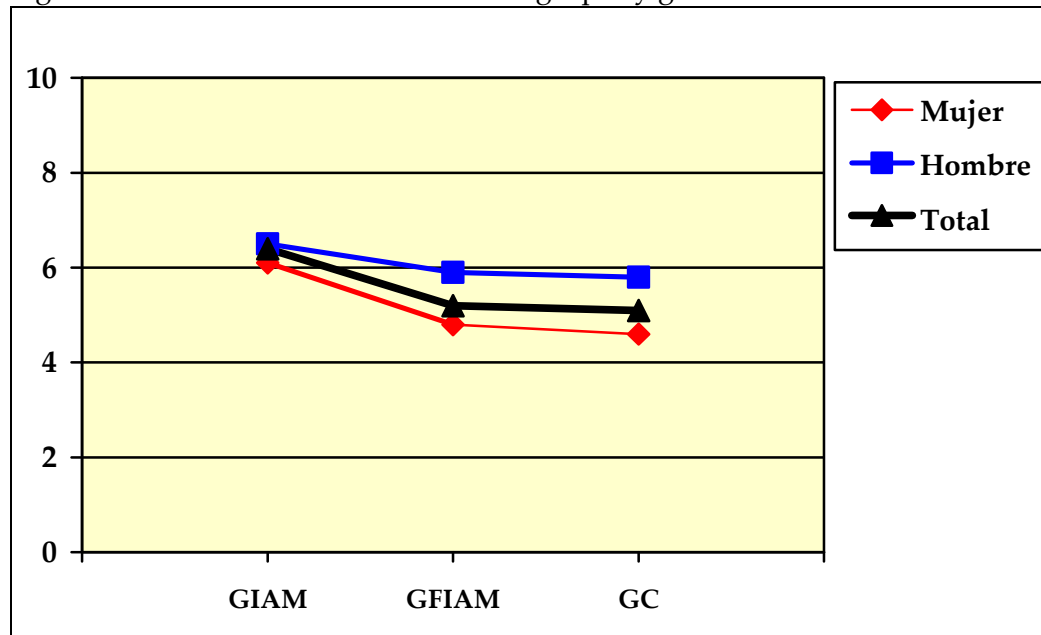
No existe interacción entre los dos factores del estudio ($p: 0,419$), con lo cual, los niveles de ácido úrico entre hombres y mujeres en los distintos grupos, no presentan diferencias significativas. Figura 42.

Tabla 21. Relación de los niveles de ácido úrico entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	6,1 ± 2,4	4,8 ± 1,1	4,6 ± 1,3	4,9 ± 1,5
Hombre	6,5 ± 1,8	5,9 ± 1,5	5,8 ± 1,6	6,2 ± 1,7
TOTAL	6,4 ± 1,9	5,2 ± 1,4	5,1 ± 1,6	5,6 ± 1,7
Covariable edad: F: 12,313 p <0,001				
Grupos: F: 7,4 p <0,001				
Género: F: 26,6 p <0,001				
Interacción Grupo - Género: F: 0,871 p: 0,419				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 42. Ácido úrico en función de los grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.2.3. Aclaramiento de creatinina en función de los grupos y género

Una forma de evaluar la función renal consiste en valorar el aclaramiento de creatinina. Cuando se analizan los datos, se observa para el total de individuos estudiados, un valor medio de $80,9 \pm 28,3$ ml/min (IC 95% 52,6-109,2).

Existen pequeñas diferencias entre los niveles de la variable para los distintos grupos, destacando el GIAM con un valor de $71,1 \pm 29,8$ ml/min (IC 95% 41,3-100,9), inferior a los valores ofrecidos por los otros grupos del estudio.

De nuevo se observa cómo la edad ejerce un efecto importante ($p < 0,001$), sobre los valores de aclaramiento, por lo que es necesario incluirla como covariable en el análisis estadístico. En el estudio de la variable en función de los grupos, se observan diferencias que no llegan a ser estadísticamente significativas, $p: 0,184$; el GIAM es el que menor valor medio presenta de aclaramiento de creatinina, siendo mayor y similar en los otros dos grupos, GFIAM presenta un valor de $86,4 \pm 25,8$ ml/min (IC 95% 60,6-112,2) y el GC de $85,1 \pm 26,6$ ml/min (IC 95% 58,6-111,7). Tabla 22 y figura 43.

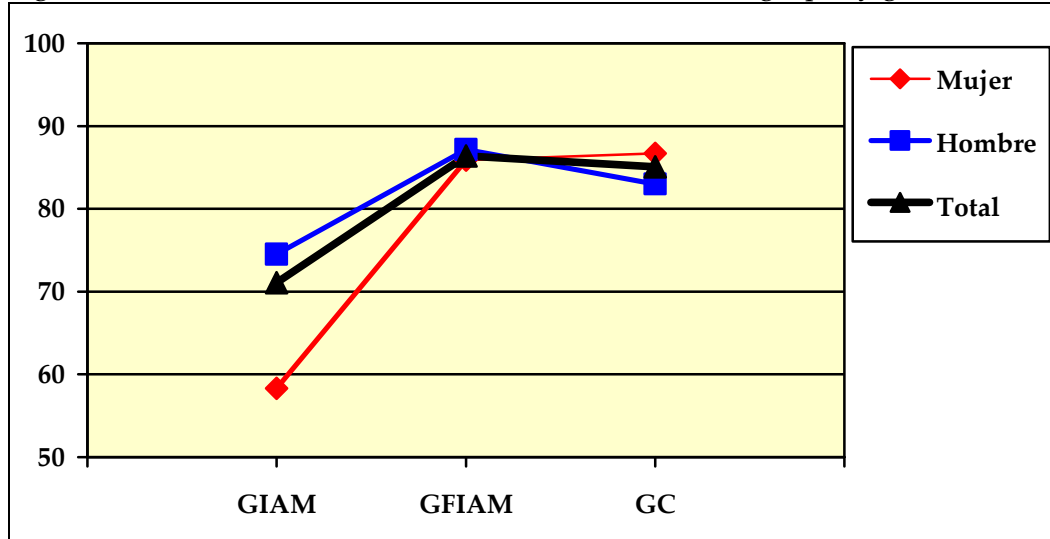
En cuanto al análisis de la variable en función del factor género, no se observan diferencias significativas ($p: 0,861$), entre hombres y mujeres; tampoco se aprecia interacción entre los factores ($p: 0,784$).

Tabla 22. Relación del aclaramiento entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	58,3 ± 30,4	85,9 ± 27,7	86,7 ± 27,5	82,1 ± 29,6
Hombre	74,5 ± 28,9	87,2 ± 22,7	83,0 ± 25,5	79,8 ± 27,1
TOTAL	71,1 ± 29,8	86,4 ± 25,8	85,1 ± 26,6	80,9 ± 28,3
Covariable edad: F: 396,772 p < 0,001				
Grupos: F: 1,699 p: 0,184				
Género: F: 0,031 p: 0,861				
Interacción Grupo - Género: F: 0,243 p: 0,784				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 43. Aclaramiento de creatinina entre los diferentes grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.1.2.4. Filtrado glomerular en función de los grupos y género

La variable filtración glomerular presenta una distribución muy similar en los diferentes grupos, al aclaramiento de creatinina; el valor medio para el total de individuos del estudio es de $75,7 \pm 22,3$ ml/min (IC 95% 53,4-98), destacando el GIAM con la cifra más baja, con $69,9 \pm 24,9$ ml/min (IC 95% 45-94,8), en relación a los otros dos grupos del estudio.

La edad debe introducirse en el análisis estadístico como covariable, por su importante efecto ($p < 0,001$) sobre los valores de filtración glomerular; una vez controlado este factor, no se observan diferencias significativas ($p: 0,074$) en los niveles de la variable entre los distintos grupos; destaca el valor más bajo en infartados y valores superiores y similares para los otros dos grupos del estudio, GFIAM con $78,7 \pm 21,5$ ml/min (IC 95% 57,2-100,2) y el GC con $78,5 \pm 19,3$ ml/min (IC 95% 59,2-97,8).

En relación al factor género, se observan diferencias estadísticamente significativas ($p: 0,011$) para valores de filtrado glomerular entre hombres y mujeres en el GIAM, como indica la tabla 23; además, en estas últimas el valor medio es inferior al de hombres para cualquiera de los grupos del estudio.

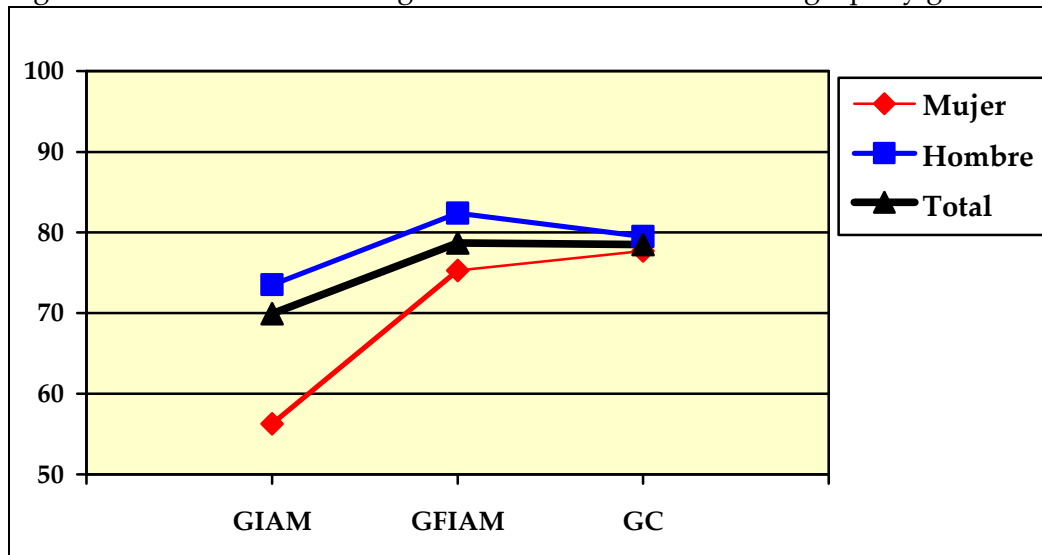
En cuanto a la posible interacción entre los dos factores del estudio, los valores de filtración glomerular en los grupos no difieren en función del género (p: 0,498). Figura 44.

Tabla 23. Relación de la filtración glomerular entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	56,3 ± 24,1	75,3 ± 22,7	77,7 ± 19,9	73,9 ± 22,9
Hombre	73,5 ± 23,9	82,4 ± 18,9	79,5 ± 18,6	77,3 ± 21,7
TOTAL	69,9 ± 24,9	78,7 ± 21,5	78,5 ± 19,3	75,7 ± 22,3
Covariable edad: F: 118,885 p<0,001				
Grupos: F: 2,630 p: 0,074				
Género: F: 6,500 p: 0,011				
Interacción Grupo - Género: F: 0,699 p: 0,498				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 44. Índice de filtración glomerular entre los diferentes grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.2. ANÁLISIS DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO SUBCLÍNICO

4.2.1. Marcadores de oxidación

4.2.1.1. Mieloperoxidasa (MPO) en función de los grupos y género

El valor medio de este marcador para el total de individuos del estudio es de $1,20 \pm 0,9$ UI/L (IC 95% 0,3-2,10).

La edad no influye sobre los valores de MPO ($p: 0,686$) por lo que no se incluye como covariable en el análisis de la varianza. En el contraste de hipótesis en función del factor grupo, se plantea como hipótesis nula la igualdad de valores medios de la variable, y se obtiene una $p: 0,328$, lo que nos permite aceptar esta hipótesis como cierta, o lo que es lo mismo, no existen diferencias significativas entre los valores medios de MPO para los distintos grupos del estudio; el GIAM presenta cifras de $1,13 \pm 0,8$ UI/L (IC 95% 0,33-1,93), el GFIAM de $1,27 \pm 0,9$ UI/L (IC 95% 0,37-2,17) y GC de $1,17 \pm 0,9$ UI/L (IC 95% 0,27-2,07).

En el análisis en función del factor género, se obtiene una $p: 0,408$ que permite aceptar la hipótesis nula, por lo que no existen diferencias significativas de la variable entre hombres y mujeres, aunque podemos descartar niveles superiores en hombres respecto a mujeres en el GIAM y GC. Tabla 24 y figura 45.

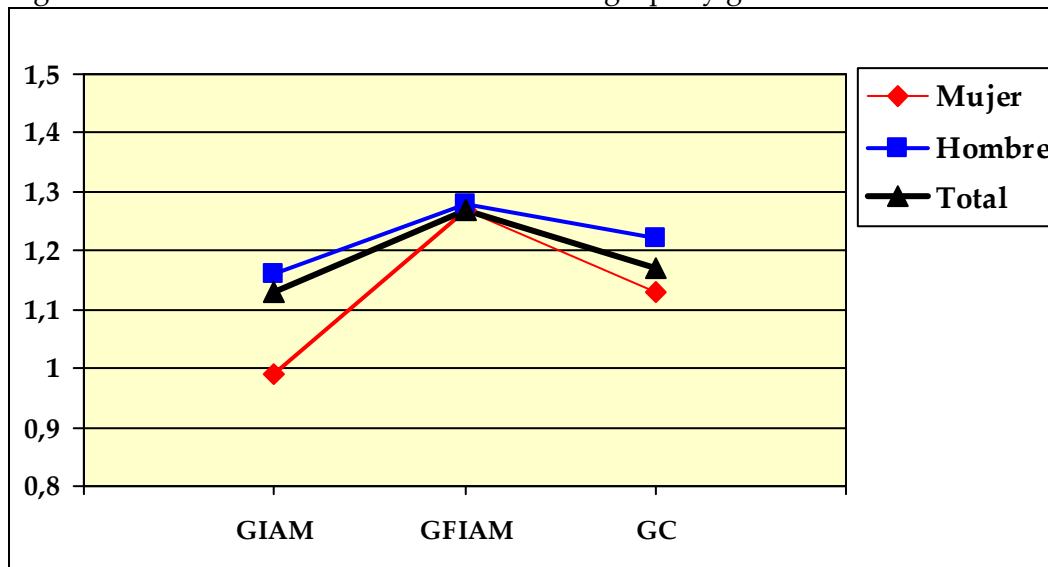
No existe interacción entre los factores grupo y género ($p: 0,823$).

Tabla 24. Relación de los niveles de MPO entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	$0,99 \pm 0,5$	$1,27 \pm 0,9$	$1,13 \pm 0,9$	$1,17 \pm 0,8$
Hombre	$1,16 \pm 0,8$	$1,29 \pm 1,0$	$1,22 \pm 1,0$	$1,20 \pm 0,9$
TOTAL	$1,13 \pm 0,8$	$1,27 \pm 0,9$	$1,17 \pm 0,9$	$1,20 \pm 0,9$
Covariable edad: F: 0,164 p: 0,686				
Grupos: F: 1,118 p: 0,328				
Género: F: 0,686 p: 0,408				
Interacción Grupo - Género: F: 0,195 p: 0,823				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 45. Niveles de MPO entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.2.1.2. Anticuerpos anti- LDL oxidada (ac-LDL oxidada) en función de los grupos y género

En el análisis del marcador de oxidación ac-LDL oxidada, se observan diferencias entre los grupos del estudio, siendo el valor medio total de $28,7 \pm 20,1$ UI/ml (IC 95% 8,6-48,8).

La edad debe incluirse como covariable en el tratamiento estadístico, de forma que en el análisis en función del factor grupo, se observan diferencias estadísticamente significativas ($p: 0,039$), entre GFIAM y GC, como se puede apreciar en la tabla 25. Las cifras más elevadas de la variable corresponden a familiares, $32,7 \pm 27,3$ UI/ml (IC 95% 5,4-60), seguidas del GIAM con $27,8 \pm 14,9$ UI/ml (IC 95% 12,9-42,7) y del GC con $26,6 \pm 15,3$ UI/ml (IC 95% 11,3-41,9).

En el análisis en función del género, no existen diferencias significativas ($p: 0,444$) en los valores de ac-LDL oxidada entre hombres y mujeres, para ninguno de los grupos; sin embargo, se observan valores superiores en los primeros para el infartados y familiares, y en las segundas, para sin antedentes. Figura 46.

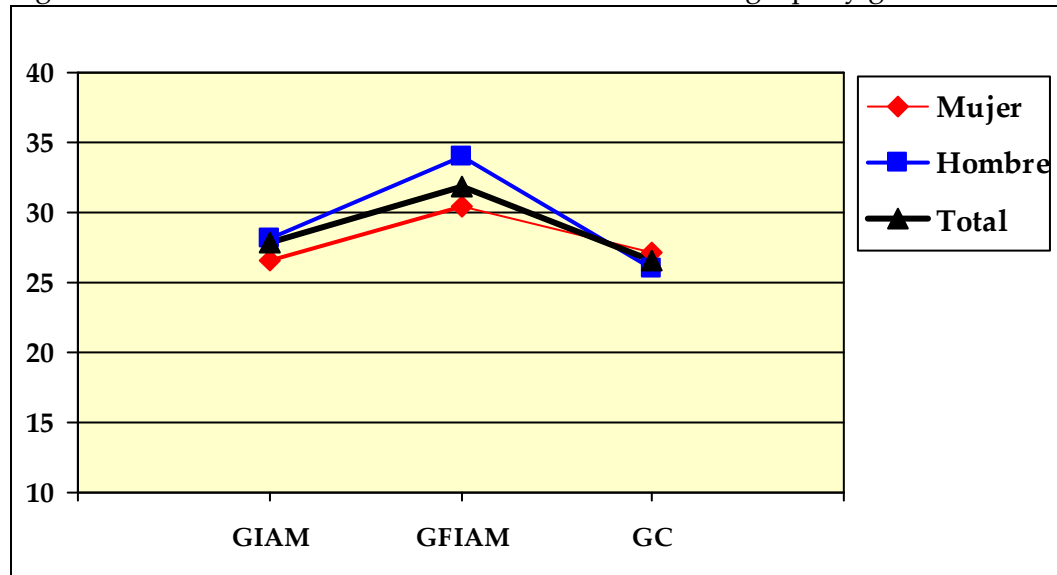
No existe interacción entre los factores grupo y género ($p: 0,601$) con lo cual, los ac-LDL oxidada en los diferentes grupos no difieren en función del género.

Tabla 25. Relación de los niveles de ac-LDL oxidada entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	26,6 ± 13,0	31,4 ± 19,4	27,1 ± 15,3	28,5 ± 17,1
Hombre	28,1 ± 15,4	34,0 ± 36,9	26,0 ± 14,9	28,9 ± 22,4
TOTAL	27,8 ± 14,9	32,7 ± 27,3	26,6 ± 15,3	28,7 ± 20,1
Covariable edad: F: 3,870 p: 0,05				
Grupos: F: 3,280 p: 0,039				
Género: F: 0,588 p: 0,444				
Interacción Grupo - Género: F: 0,511 p: 0,601				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 46. Niveles de ac-LDL oxidada entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.2.2. Marcadores bioquímicos de inflamación

4.2.2.1. Interleukina 6 (IL-6) en función de los grupos y género

En el análisis de la interleukina 6, se puede apreciar una diferencia llamativa entre los valores en el GIAM y los del resto de grupos, debido a su carácter de marcador agudo de inflamación; el valor medio para el total de individuos es de $17,9 \pm 96,7$ pg/ml.

La edad no se incluye como covariable en el análisis estadístico porque, no tiene un efecto significativo sobre la variable ($p: 0,203$). En el análisis de los valores medios en función del factor grupo, se observan diferencias significativas ($p: 0,041$) entre infartados ($44,6 \pm 164,5$ pg/ml) y cada uno de los otros grupos del estudio, GFIAM ($5,5 \pm 7,3$ pg/ml) y GC ($3,6 \pm 4,3$ pg/ml). Destacar valores medios de IL-6 ligeramente inferiores para el GC respecto a los del GFIAM.

En el análisis en función del factor género, no se observan diferencias significativas ($p: 0,365$) de los valores de IL-6 entre hombres y mujeres, no obstante, en los primeros las cifras siempre son superiores a las de mujeres, para cualquiera de los grupos. Tabla 26 y figura 47.

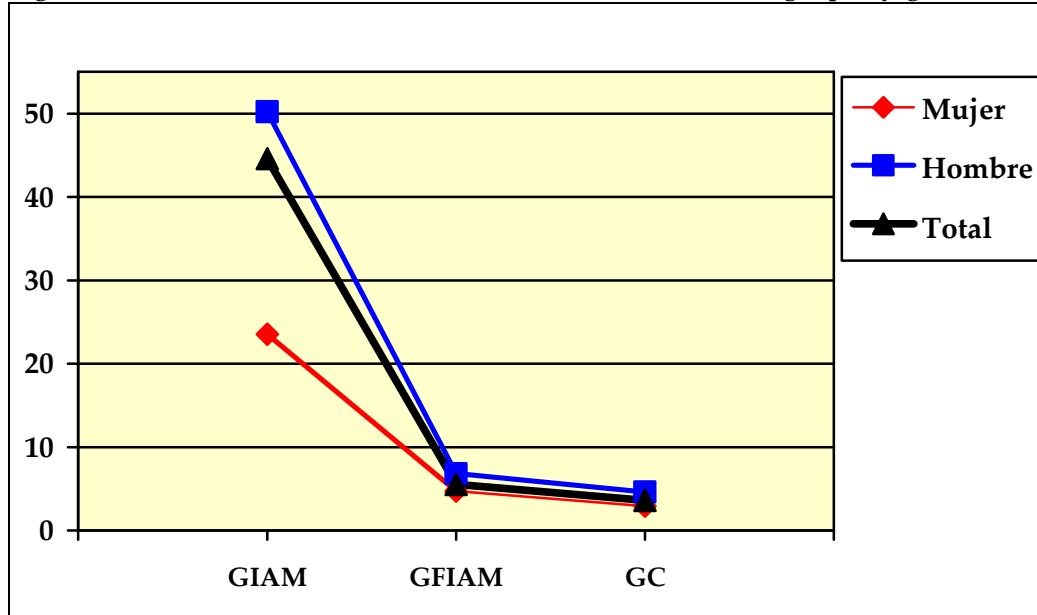
Tampoco se observan diferencias significativas ($p: 0,620$) de la variable para los distintos grupos en función del género.

Tabla 26. Relación de los niveles de IL-6 entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M \pm DT	GFIAM M \pm DT	GC M \pm DT	TOTAL M \pm DT
Mujer	23,5 \pm 18,9	4,7 \pm 4,6	2,9 \pm 3,3	6,7 \pm 10,7
Hombre	50,2 \pm 184,4	6,8 \pm 10,2	4,6 \pm 5,3	27,7 \pm 131,4
TOTAL	44,6 \pm 164,5	5,5 \pm 7,3	3,6 \pm 4,3	17,9 \pm 96,7
Covariable edad: F: 1,624 p: 0,203				
Grupos: F: 3,228 p: 0,041				
Género: F: 0,822 p: 0,365				
Interacción Grupo - Género: F: 0,479 p: 0,620				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 47. Relación de los niveles de IL-6 entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.2.2.2. PCR ultrasensible en función de los grupos y género

Esta variable alcanza el valor medio más elevado en el GIAM, debido a su carácter de marcador agudo de inflamación siendo, en los otros grupos del estudio, las cifras muy inferiores; la media para el total de individuos del estudio es de $13,1 \pm 22,1$ mg/L.

Cuando se plantea el contraste de hipótesis en función del factor grupo, se observan diferencias significativas ($p < 0,001$) para los niveles de la variable entre, infartados con $36,1 \pm 25,9$ mg/L (IC 95% 10,2–62) y cada uno de los otros grupos, GFIAM con $1,87 \pm 1,7$ mg/L y GC con $1,52 \pm 1,6$ mg/L; el valor medio para este último grupo es ligeramente inferior al de familiares.

Al realizar el análisis estadístico en función del factor género, no se aprecian diferencias significativas ($p: 0,154$) entre hombres y mujeres para los niveles de PCR ultrasensible.

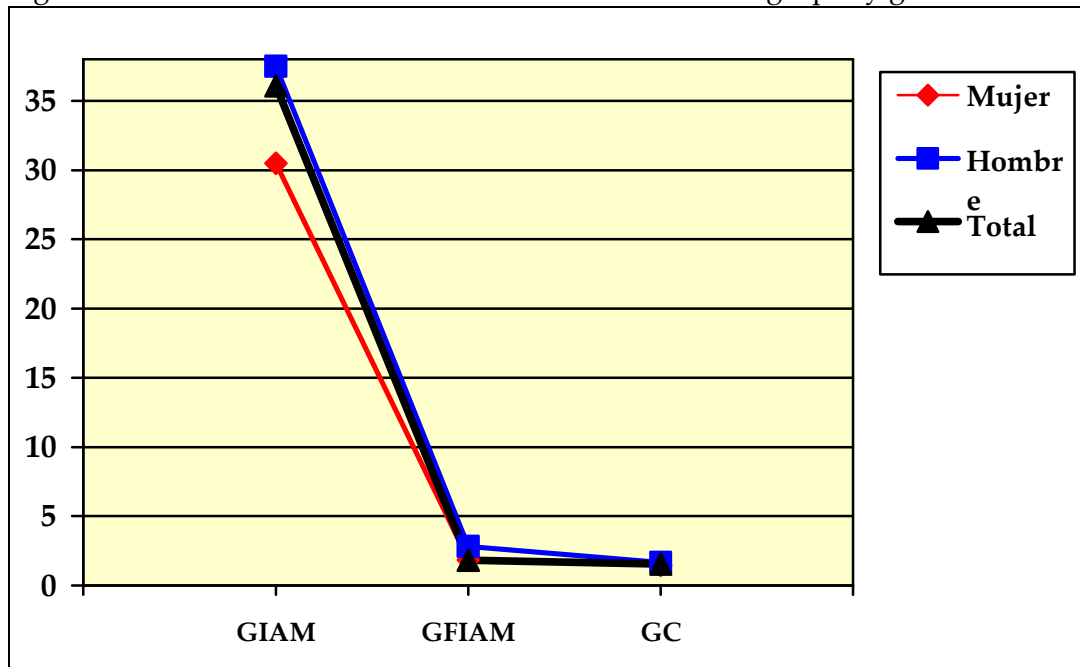
Los resultados de la variable para los distintos grupos, no difieren en función del género, o lo que es lo mismo, no existe interacción entre los factores grupo y género ($p: 0,191$). Tabla 27 y figura 48.

Tabla 27. Relación de los niveles de PCR ultrasensible entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	30,5 ± 25,5	1,84 ± 1,7	1,43 ± 1,3	5,9 ± 14,2
Hombre	37,5 ± 25,9	1,81 ± 1,7	1,64 ± 1,9	19,4 ± 25,6
TOTAL	36,1 ± 25,9	1,83 ± 1,7	1,52 ± 1,6	13,1 ± 22,1
Covariable edad: F: 0,470 p: 0,493				
Grupos: F: 117,19 p <0,001				
Género: F: 2,044 p: 0,154				
Interacción Grupo - Género: F: 1,664 p: 0,191				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 48. Niveles de PCR ultrasensible entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.2.2.3. Fibrinógeno en función de los grupos y género

El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular de inflamación y procoagulante, tiene un valor medio para el total de los individuos del estudio de $385,1 \pm 105,3$ mg/dl (IC 95% 279,8-490,4), siendo el GIAM es el que presenta los niveles más elevados para esta variable.

La edad influye sobre los valores de este marcador, por lo que se debe incluir en el análisis estadístico como covariable. Cuando realizamos el análisis en función del grupo, no se observan diferencias significativas ($p: 0,530$) entre los valores medios de cada uno de los grupos; destaca de forma discreta infartados sobre el resto, con un valor medio de $405,7 \pm 118,7$ mg/dl (IC 95% 287-524,4), seguido de sin antecedentes con $385,8 \pm 92,9$ mg/dl (IC 95% 292,9-478,7) y familiares con $363,7 \pm 99,2$ mg/dl (IC 95% 264,5-462,9). Tabla 28 y figura 49.

Tampoco los valores de la variable presentan diferencias significativas ($p: 0,530$) cuando se analizan en función del género, aunque destacan valores en mujeres superiores a los de hombres, para cualquiera de los grupos.

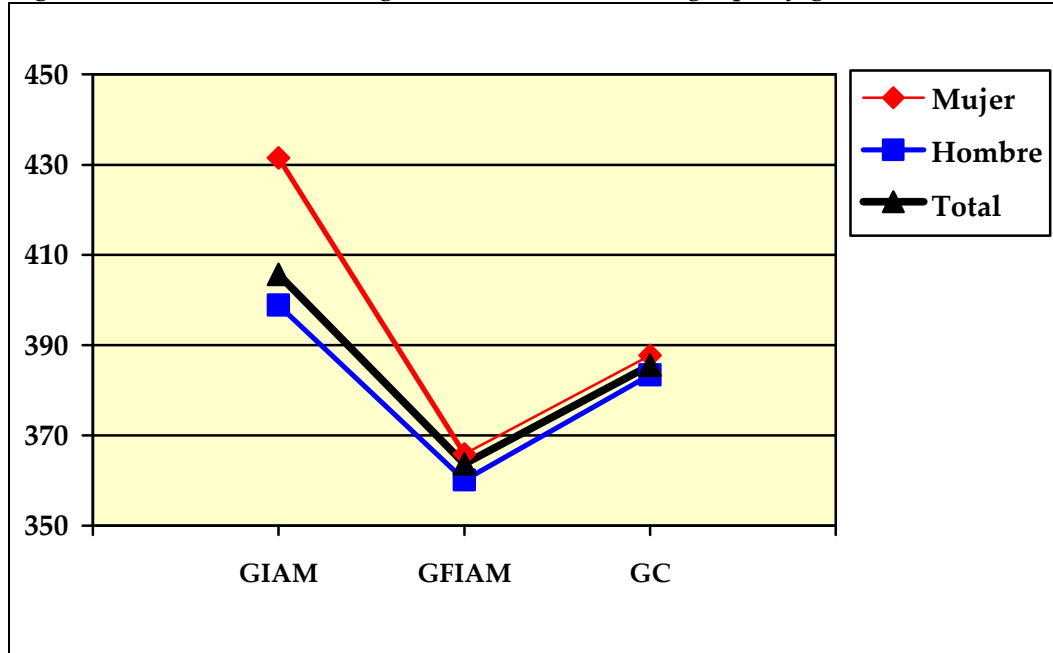
La posible interacción entre los factores grupo y género tampoco es significativa ($p: 0,932$).

Tabla 28. Relación de los niveles de fibrinógeno entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	431,5 ± 153,6	365,9 ± 78,4	387,7 ± 69,2	384,6 ± 92,3
Hombre	398,9 ± 107,7	360,1 ± 126,7	383,4 ± 118,4	385,5 ± 115,8
TOTAL	405,7 ± 118,7	363,7 ± 99,2	385,5 ± 92,9	385,1 ± 105,3
Covariable edad: F: 24,476 p <0,001				
Grupos: F: 1,812 p: 0,165				
Género: F: 0,396 p: 0,530				
Interacción Grupo - Género: F: 0,070 p: 0,932				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 49. Niveles de fibrinógeno entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.2.3. Marcadores bioquímicos de trombogénesis

4.2.3.1. Factor von Willebrand (FvW) en función de los grupos y género

El FvW es un marcador cuyo valor está influenciado por el grupo sanguíneo, de tal forma que los individuos con grupo 0 presentan valores con un rango de normalidad entre 41,1 y 125,9 %, algo inferior en relación a los individuos con grupo sanguíneo no 0, con valores de FvW comprendidos entre 61,3 y 157,8 %.

Tras esta consideración y después de categorizar a los individuos del estudio, FvW elevado (1) y FvW normal (0), se realiza un contraste de hipótesis entre los grupos, resultando que el grupo de familiares presenta una frecuencia de FvW similar al grupo control, encontrando una escasa diferencia entre ellos, el 53,1% frente al 46,9% con resultados considerados elevados. Tabla 29.

Tabla 29. Distribución del FvW en GFIAM y GC en función del grupo sanguíneo

FvW	GC	GFIAM
FvW normal	50,8%	46,9%
FvW elevado	49,2%	53,1%
Total	100%	100%
ji cuadrado de Pearson: 0,748 p: 0,158		

Al analizar este marcador bioquímico que evalúa la integridad del endotelio, se encuentra un valor medio para el total de individuos del estudio de $133,5 \pm 89,3$ % (IC 95% 44,2-222,8) destacando las cifras más elevadas en el GFIAM; para los otros dos grupos, los valores son inferiores y similares entre sí.

Por la influencia de la edad sobre los niveles del FvW, se incluye en el estudio como covariable; los resultados que se obtienen en función del factor grupo son significativos ($p: 0,013$), lo que indica que existen diferencias en los valores de FvW entre los distintos grupos, en concreto entre infartados y cada uno de los otros componentes del estudio.

En el análisis en función del factor género, aunque el resultado roza la significancia ($p: 0,063$), es evidente la existencia de diferencias en los niveles de FvW entre hombres y mujeres; las cifras para estas últimas son siempre inferiores respecto a los hombres, para cualquiera de los grupos.

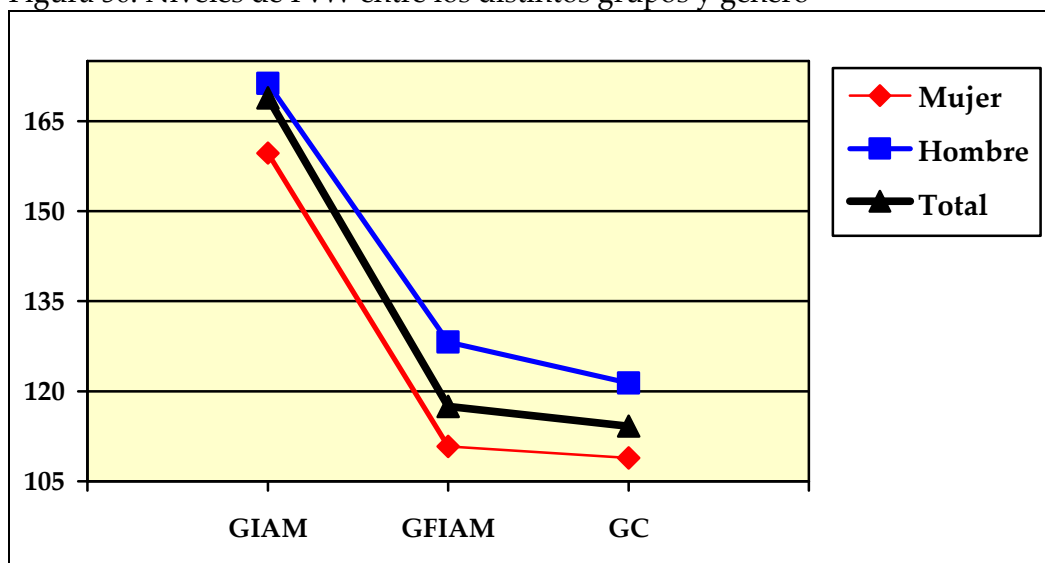
En el análisis de la posible interacción entre los factores grupo y género, no se obtienen resultados estadísticamente significativos ($p: 0,826$), por lo que los valores de FvW entre los distintos grupos no difieren en función del género. Tabla 30 y figura 50.

Tabla 30. Relación de los niveles de FvW entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	159,7 ± 51,1	110,8 ± 91,85	108,9 ± 44,3	117,4 ± 72,6
Hombre	171,3 ± 99,3	128,2 ± 92,9	121,4 ± 97,9	147,7 ± 99,7
TOTAL	168,9 ± 91,9	117,5 ± 92,2	114,2 ± 72,1	133,5 ± 89,3
Covariable edad: F: 18,116 p <0,001				
Grupos: F: 4,436 p: 0,013				
Género: F: 3,47 p: 0,063				
Interacción Grupo - Género: F: 0,192 p: 0,826				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 50. Niveles de FvW entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.2.3.2. Homocisteína en función de los grupos y género

Los niveles medios de homocisteína son similares en los diferentes grupos de estudio aunque, destacan cifras ligeramente superiores en infartados. El valor medio para el total de individuos es $17,0 \pm 8,8 \mu\text{mol/L}$ (IC 95% 8,2-25,8).

La edad debe incluirse en el análisis estadístico como covariable, debido a su importante efecto ($p < 0,001$) sobre las cifras de homocisteína así, una vez se

tiene en cuenta este dato, se plantea como hipótesis nula, igualdad de valores medios de homocisteína para los distintos grupos, no encontrándose diferencias significativas ($p: 0,075$) en el contraste de hipótesis, lo cual no permite rechazar la hipótesis nula; el GIAM presenta un valor medio de $19,6 \pm 9,5 \mu\text{mol /L}$ (IC 95% 10,1-29,1) superior al del GFIAM con $15,7 \pm 7,8 \mu\text{mol /L}$ (IC 95% 7,9-23,5) y al del GC con $15,7 \pm 8,4 \mu\text{mol /L}$ (IC 95% 7,3-24,1). Tabla 31 y figura 51.

Cuando analizamos los resultados en función del factor género, se observan diferencias significativas para los valores de la variable entre hombres y mujeres ($p: 0,019$), siendo superior las cifras en los primeros para el grupo de familiares y el de sin antecedentes, ocurriendo lo contrario para infartados.

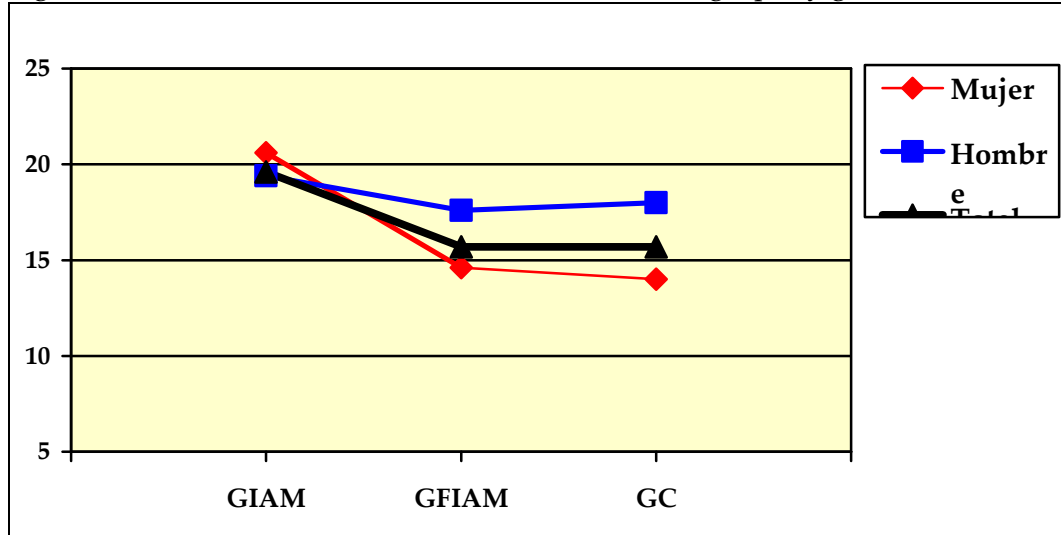
En cuanto a la posible interacción entre los factores grupo y género, las diferencias de los valores de homocisteína en los distintos grupos no difieren en función del género ($p: 0,218$).

Tabla 31. Relación de los niveles de homocisteína entre los distintos grupos y género

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M \pm DT	GFIAM M \pm DT	GC M \pm DT	TOTAL M \pm DT
Mujer	20,6 \pm 14,5	14,6 \pm 7,3	14,0 \pm 5,2	15,3 \pm 8,3
Hombre	19,4 \pm 7,8	17,6 \pm 8,3	18,0 \pm 11,6	18,6 \pm 8,9
TOTAL	19,6 \pm 9,5	15,7 \pm 7,8	15,7 \pm 8,4	17,0 \pm 8,8
Covariable edad: F: 14,401 p <0,001				
Grupos: F: 2,611 p: 0,075				
Género: F: 5,519 p: 0,019				
Interacción Grupo - Género: F: 1,273 p: 0,281				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 51. Niveles de homocisteína entre los distintos grupos y género



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.3. ANÁLISIS DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR LAS ESCALAS DE FRAMINGHAM, SCORE Y REGICOR

4.3.1. Riesgo CV en función de los grupos y género según la escala Framingham

Al analizar la variable riesgo Framingham, se observa un valor medio para el total de individuos del estudio de $15,6 \pm 12,5$ (IC 95% 3,1-28,1), no existiendo homogeneidad para ella entre los distintos grupos, y destacando infartados con un valor medio superior al del resto.

La edad de nuevo, se debe introducir como covariable en el análisis estadístico, por su importante efecto sobre la variable ($p < 0,001$). Una vez se tiene en cuenta esta influencia, se analizan los resultados y se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los valores medios de riesgo Framingham para los distintos grupos, diferencias que se establecen entre GIAM y cada uno de los otros dos grupos; el primero presenta una media de $22,7 \pm 13,1$ (IC 95% 9,6-35,8), siendo inferiores las del GFIAM y GC, con $12,6 \pm 11,1$ (IC 95% 1,5-23,7) y $11,6 \pm 10,1$ (IC 95% 1,5-21,7), respectivamente y, sin diferencias significativas entre sí. Tabla 32 y figura 52.

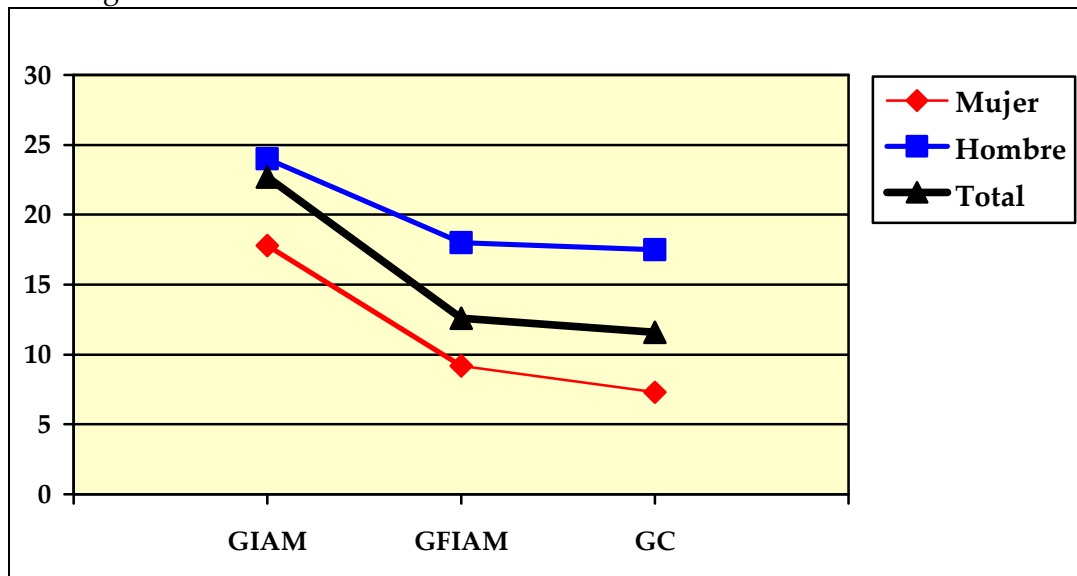
En cuanto al análisis de la variable en relación al factor género, también existen diferencias ($p < 0,001$) entre hombres y mujeres, apreciables en todos los grupos. Sin embargo, no existe interacción entre los factores del análisis, lo que significa que los valores del riesgo Framingham en los distintos grupos, no difieren en función del género ($p: 0,909$).

Tabla 32. Relación del RCV entre los distintos grupos y género según la escala Framingham

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	17,8 ± 7,6	9,2 ± 7,9	7,3 ± 6,0	9,7 ± 7,9
Hombre	24,0 ± 14,0	18,0 ± 13,2	17,5 ± 11,5	20,8 ± 13,5
TOTAL	22,7 ± 13,1	12,6 ± 11,1	11,6 ± 10,1	15,6 ± 12,5
Covariable edad: F: 163,743 p < 0,001				
Grupos: F: 5,966 p < 0,001				
Género: F: 89,261 p < 0,001				
Interacción Grupo - Género: F: 0,095 p: 0,909				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 52. Riesgo CV entre los distintos grupos y género según la escala Framingham



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo de sin antecedentes

4.3.2. Riesgo CV en función de los grupos y género según la escala SCORE

En el análisis de esta variable, encontramos un valor medio para el total de individuos estudiados de $2,6 \pm 2,8$ (IC 95% 0,1-5,43); el GIAM con un valor de $3,8 \pm 3,2$ (IC 95% 7,0-0,6) presenta valores ligeramente superiores a los del GFIAM y GC con $1,9 \pm 2,4$ y $2,2 \pm 2,3$, respectivamente.

La edad tiene gran influencia ($p < 0,001$) sobre el riesgo SCORE, con lo que se incluye en el análisis estadístico como covariable; en el contraste de hipótesis se observan diferencias entre los grupos aunque, no llegan a ser estadísticamente significativas ($p: 0,743$).

No ocurre lo mismo con el factor género, en el que sí se aprecian diferencias significativas ($p < 0,001$) entre hombres y mujeres, para el riesgo cardiovascular medido por esta escala, siendo siempre el de ellas inferior, para cualquiera de los grupos.

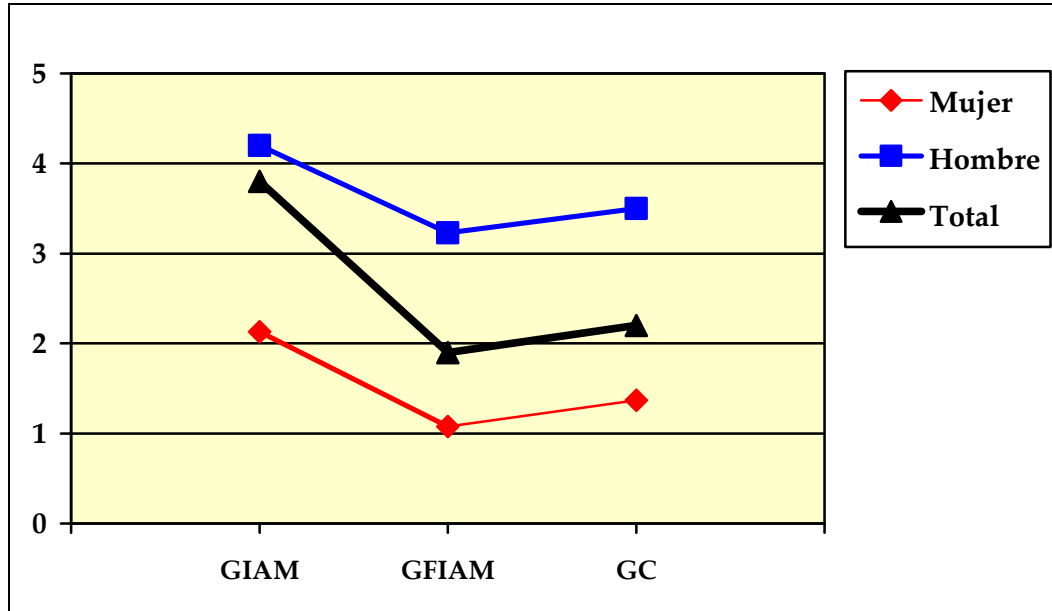
No se observa interacción entre los factores grupo y género, con lo cual los valores del riesgo medido por esta escala para los distintos grupos, no difieren en función del género, $p: 0,261$. Tabla 33 y figura 53.

Tabla 33. Relación del RCV entre los distintos grupos y género por la escala SCORE

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	2,1 ± 1,2	1,08 ± 1,2	1,3 ± 1,2	1,3 ± 1,2
Hombre	4,2 ± 3,4	3,2 ± 3,2	3,5 ± 2,8	3,8 ± 3,2
TOTAL	3,8 ± 3,2	1,9 ± 2,4	2,2 ± 2,3	2,6 ± 2,8
Covariable edad: F: 179,49 p <0,001				
Grupo: F: 0,294 p: 0,743				
Género: F: 114,41 p <0,001				
Interacción Grupo - Género: F: 1,35 p: 0,261				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 53. Riesgo CV entre los distintos grupos y género medido por la escala SCORE



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.3.3. Riesgo CV en función de los grupos y género medido por la escala REGICOR

Se pueden apreciar diferencias de valores del riesgo según esta escala entre los grupos del estudio, destacando cifras superiores al resto para el GIAM. El valor medio de esta variable para el total de individuos es de $6,5 \pm 5,9$ (IC 95% 0,58-12,38).

La edad se debe incluir en el análisis como covariable, así, cuando se analizan los resultados en función del factor grupo, se observan diferencias ($p < 0,001$) entre ellos, establecidas entre infartados y cada uno de los otros grupos; el valor más alto de la variable corresponde al GIAM con cifras de $9,7 \pm 7,9$ (IC 95% 1,8-17,6), seguido del GFIAM con $5,3 \pm 4,2$ (IC 95% 1,1-9,5) y el GC con $4,4 \pm 3,1$ (IC 95% 1,1-7,5).

En el análisis de los resultados en función del factor género, se obtienen diferencias significativas ($p < 0,001$), para los valores de riesgo entre hombres y mujeres, siendo en los primeros siempre el valor superior, para todos los grupos del estudio. Tabla 34 y figura 54.

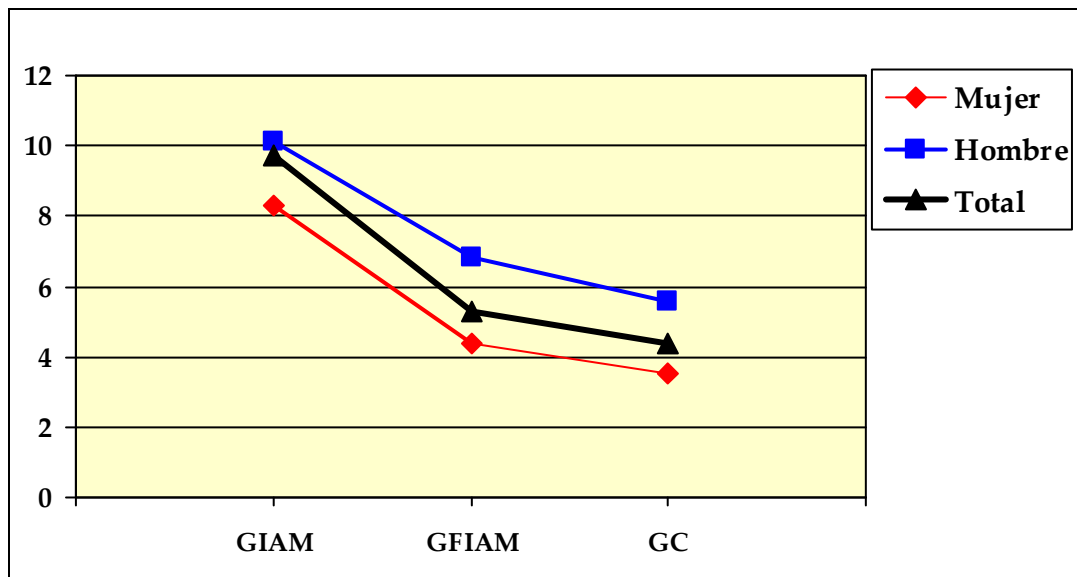
Los valores para la variable en los distintos grupos no difieren en función del género (p: 0,483).

Tabla 34. Relación del RCV entre los distintos grupos y género por la escala REGICOR

GÉNERO	GRUPOS			
	GIAM M ± DT	GFIAM M ± DT	GC M ± DT	TOTAL M ± DT
Mujer	8,3 ± 3,6	4,4 ± 3,6	3,5 ± 2,7	4,6 ± 3,6
Hombre	10,1 ± 8,7	6,8 ± 4,6	5,6 ± 3,3	8,1 ± 6,7
TOTAL	9,7 ± 7,9	5,3 ± 4,2	4,4 ± 3,1	6,5 ± 5,9
Covariable edad: F: 95,846 p <0,001				
Grupos: F: 8,189 p <0,743				
Género: F: 23,197 p <0,001				
Interacción Grupo - Género: F: 0,730 p: 0,483				

F: Estadístico p: Error aleatorios M: Media DT: Desviación típica

Figura 54. RCV entre los distintos grupos y género medido por la escala REGICOR



GIAM: grupo de infartados GFIAM: grupo de familiares GC: grupo sin antecedentes

4.4. RELACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR CON LOS MARCADORES DE DAÑO SUBCLÍNICO

En este apartado pasamos a explorar cuáles de un conjunto de variables independientes, están asociadas a una variable dependiente cuantitativa mediante técnicas multivariantes, el análisis de regresión lineal múltiple; para ello se utiliza el método “enter”, en el cual se obliga a incluir en el modelo de ecuación a todas las variables consideradas convenientes, independientemente de que sean estadísticamente o no significativas, ya que la finalidad de esta parte del estudio es exploratorio y no predictivo. Como variables dependientes, se explora el riesgo acumulado de sufrir enfermedad cardiovascular medida por las tablas Framingham, SCORE y REGICOR y como variables independientes, se introducen en el modelo, todas las que representan a los marcadores inflamatorios, oxidativos, trombogénicos y de disfunción endotelial, entre los que se incluyen: PCR ultrasensible, IL-6, mieloperoxidasa, anticuerpos anti-LDL oxidada, homocisteína, factor von Willebrand y fibrinógeno.

Para controlar el posible factor de confusión, se han introducido en el modelo las variables sexo (mujer: valor 0 y hombre: valor 1) y edad, con el fin de ajustar los coeficientes a estas dos variables, dado el valor que tienen ambas sobre el riesgo cardiovascular.

Otra variable de sumo interés para analizar su papel en el modelo de ecuación de regresión lineal con fines exploratorios, ha sido la existencia o no de antecedentes cardiovasculares familiares de primer o segundo grado de infarto agudo de miocardio, de forma que se define con la categoría 0, aquéllos individuos “sin ningún tipo de antecedente de cardiopatía isquémica” y con la categoría 1, aquéllos “con antecedentes familiares consanguíneos de infarto”. Para este apartado de análisis de resultados, se han excluido al grupo de individuos del estudio con infarto agudo de miocardio.

En una segunda fase de este apartado, siempre excluyendo previamente al grupo de los infartados, se considera conveniente categorizar las tablas utilizadas para medir el riesgo cardiovascular, con el fin de analizar la variación de los nuevos factores según las dos categorías en las que se dividen las tablas, riesgo moderado-alto y riesgo bajo, analizando en primer lugar los valores medios obtenidos en cada una de ellas. Siguiendo esta línea de análisis, se clasifica a los

grupos en función del valor del percentil 75 de los marcadores de daño subclínico, quedando de esta forma convertidas en dicotómicas para después, proceder a analizar la asociación existente entre las categorías definidas para estos marcadores, en función del valor del percentil, con las dos categorías de riesgo cardiovascular medidas por las tablas Framingham, SCORE y REGICOR, utilizando el valor de la Odds Ratio (OR) para cuantificar la magnitud de asociación.

Finaliza la segunda fase de este apartado, realizando un análisis de regresión logística, creando para ello un modelo de regresión con todas las variables, sea o no estadísticamente significativa la Odds Ratio ajustada resultante, con el fin de controlar todos los factores de confusión posibles, ya que el objetivo de este estudio es descriptivo.

Comienza el análisis de la relación de los valores de las tablas de riesgo cardiovascular y los marcadores de daño subclínico, con el análisis de regresión lineal múltiple para cada uno de estos factores.

4.4.1. Relación entre los valores de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham y los marcadores de daño subclínico

En la tabla 35 se pueden observar todas las variables independientes que se incluyen en el análisis multivariante para predecir el riesgo Framingham, los coeficientes de regresión lineal, estandarizados Beta, de correlación parcial y de significación estadística de cada una de las variables.

En este modelo de ecuación de regresión lineal múltiple, las variables que mejor explican la variabilidad del resultado de los valores de la escala de riesgo Framingham son: edad, sexo, tener antecedentes familiares de primer y segundo grado con infarto agudo de miocardio, PCR ultrasensible y homocisteína, resultando sin significación estadística, FvW, anticuerpos anti-LDL oxidada, IL-6, fibrinógeno y mieloperoxidasa.

Al analizar los coeficientes de regresión lineal de la ecuación, destaca el elevado valor que presenta la variable "sexo", de tal forma que ser hombre añade 9,039 puntos al resultado final de la escala. Con coeficientes más reducidos y manteniendo la significación estadística, se observa que ser familiar consanguíneo de individuos infartados añade 1,900 puntos; cada año de edad incrementa en

0,389 el resultado y, de los marcadores bioquímicos de daño subclínico incluidos en el análisis multivariante, sólo dos adquieren significado en la ecuación, PCR ultrasensible y homocisteína, añadiendo 0,725 y 0,126 puntos, respectivamente, por cada unidad de medida de cada uno de ellos, a la puntuación final de la ecuación.

Todas las variables utilizadas para la creación del modelo de ecuación de regresión lineal, explican el 57,5% (R^2 : 0,575) de la variabilidad del resultado de la escala de riesgo Framingham, siendo la edad la que mayor peso tiene, al presentar el coeficiente estandarizado Beta más elevado (0,526), seguido por el sexo (0,420), PCR ultrasensible (0,115), homocisteína (0,097) y “tener antecedentes familiares” (0,090), con coeficientes Beta más reducidos.

Cuando se analizan los coeficientes de determinación obtenidos al elevar al cuadrado los coeficientes de correlación parcial, se observa que gran parte de la variabilidad del resultado del riesgo por la escala Framingham está determinado por las variables edad y sexo, con 21,90% y 27,66%, respectivamente, lo que sumadas supone que ambas variables por sí solas, pueden explicar el 49,56% de la variabilidad total de esta escala de riesgo; esto quedaba reflejado en la valoración del peso específico de cada variable con los coeficientes estandarizados B, donde ambas presentan los mayores valores, con mucha diferencia frente al resto. Las demás variables aunque han resultado estadísticamente significativas, colaboran en menor proporción a la explicación de la variable dependiente analizada, PCR ultrasensible explica el 2,34% de la variabilidad, “tener antecedentes familiares” y homocisteína el 1,71% y 1,87%, respectivamente.

En el análisis de la varianza, el valor del estadístico F: 29,596 indica que la parte de la variabilidad de la variable riesgo Framingham explicada por el modelo de ecuación, es estadísticamente muy significativa $p < 0,001$.

Tabla 35. Análisis multivariante de regresión lineal múltiple. RCV según la escala Framingham

	Coefficiente de Regresión lineal B	Coefficientes estandarizados Beta	Correlación parcial	Coefficiente de significación (p)
RIESGO FRAMINGHAM				
Constante	-18,759			
Edad	0,389	0,526	0,468	P <0,001
Sexo	9,039	0,420	0,526	P <0,001
Tener antecedentes familiares	1,900	0,090	0,131	P: 0,041
PCR ultrasensible	0,725	0,115	0,153	P: 0,023
Homocisteína	0,126	0,097	0,137	p: 0,042
FvW	0,008	0,064	0,088	p: 0,191
Ac-LDL oxidasa	0,025	0,053	0,079	p: 0,241
IL-6	-0,068	-0,039	-0,050	p: 0,461
Fibrinógeno	-0,003	-0,027	-0,035	p: 0,606
Mieloperoxidasa	0,213	0,019	0,029	p: 0,673
Resumen modelo	R: 0,758	R ² : 0,575	F: 29,596	(p <0,001)

4.4.2. Relación entre los valores de riesgo cardiovascular según la escala SCORE y los marcadores de daño subclínico

Antes de analizar el modelo de ecuación resultante con la escala de riesgo cardiovascular SCORE, conviene destacar las características de medida de esta escala en los dos grupos que forman esta parte del estudio, así, con un rango de valores de escala comprendido entre 0 y 12 puntos, el 90,4% de los individuos de los dos grupos analizados presentan valores menores o iguales a 5 puntos, lo cual

limita el análisis de los resultados, independientemente de que para su puntuación no se tiene en cuenta la existencia de diabetes, ni los valores de cHDL.

En los resultados mostrados en la tabla 36, se aprecia que sólo existen dos variables que expliquen la variabilidad de esta escala, la edad y el sexo, ambas con elevada significación estadística. El modelo de ecuación de regresión obtenido, explica en conjunto el 57,2% (R^2 : 0,572) de la variabilidad de los valores de esta escala.

Cuando se analizan los coeficientes de regresión de la ecuación, es la variable sexo masculino, la que presenta el valor más elevado para este coeficiente; ser hombre implica tener una puntuación de 2,270 por encima, con respecto a ser mujer, además, el valor de la escala se incrementa en 0,097 puntos por cada año de edad.

La mayor influencia en la variabilidad de los resultados queda reflejada por el coeficiente estandarizado Beta, con un valor de 0,471 y de 0,585, que corresponden al sexo y a la edad, respectivamente, coeficientes muchísimo más elevados que el resto de variables de la ecuación, lo que refleja la escasa o nula influencia de las mismas en la escala SCORE.

Los coeficientes de determinación, calculados al elevar al cuadrado los coeficientes de correlación parcial, indican que la edad explica el 24,20% de la variabilidad de los resultados y el sexo el 32,49%, la suma resulta la práctica totalidad de la variabilidad explicada por las variables que forman parte del modelo de ecuación, lo que demuestra la nula influencia que tienen el resto.

El análisis de la varianza indica, que la parte de la variabilidad de la variable SCORE explicada por este modelo de ecuación es estadísticamente significativa, $p < 0,001$.

Tabla 36. Análisis multivariante de regresión lineal múltiple. RCV según la escala SCORE

	Coefficiente de Regresión lineal B	Coefficientes estandarizados Beta	Correlación parcial	Coefficiente de significación (p)
RIESGO SCORE				
Constante	-4,718			
Edad	0,097	0,585	0,494	P <0,001
Sexo	2,270	0,471	0,570	P <0,001
Tener antecedentes familiares	-0,020	-0,004	-0,006	P: 0,928
PCR ultrasensible	0,012	0,008	0,011	P: 0,866
Homocisteína	-0,009	-0,030	-0,043	p: 0,522
FvW	0,000	0,015	0,021	p: 0,751
Ac-LDL oxidasa	0,003	0,030	0,043	p: 0,512
IL-6	-0,003	-0,008	-0,010	p: 0,878
Fibrinógeno	0,001	0,024	0,031	p: 0,651
Mieloperoxidasa	0,037	0,014	0,022	p: 0,746
Resumen modelo	R: 0,757	R ² : 0,572	F: 29,328 (p <0,001)	

4.4.3. Relación entre los valores de riesgo cardiovascular según la escala REGICOR y los marcadores de daño subclínico

En el modelo de regresión lineal múltiple, creado en el análisis de la relación existente entre los marcadores de daño subclínico y la escala REGICOR de riesgo cardiovascular, solo cinco variables obtienen significación estadística del total de diez introducidas en el modelo, explicando en conjunto el 54,0% (R²:0,540) de la variabilidad de los resultados de la escala REGICOR.

En el análisis de cada uno de los componentes del modelo, destacamos cómo la edad suma 0,135 puntos en la ecuación por cada año de los individuos, pertenecer al sexo masculino implica un aumento de 2,061 puntos en la escala, tener antecedentes familiares de primer o segundo grado de infarto añade 1,188, y por cada unidad de medida de las variables PCR ultrasensible y homocisteína se incrementa en 0,305 y 0,055 la puntuación final, respectivamente. Tabla 37.

La edad presenta el valor más elevado del coeficiente estandarizado Beta (0,518), siendo por tanto, la variable más influyente en los resultados; ella sola independientemente de los valores de otras variables, explica, según el valor de su coeficiente de determinación, el 30% (cuadrado del coeficiente de correlación parcial), de la variabilidad de los resultados de riesgo cardiovascular por la escala REGICOR.

El sexo es la variable, tras la edad, con mayor peso en el modelo de ecuación de regresión, con un valor del coeficiente estandarizado Beta de 0,273, seguido de "tener antecedentes familiares", PCR ultrasensible y homocisteína con valores de 0,160, 0,138 y 0,120, respectivamente.; el coeficiente de determinación para el sexo es de 0,129 (12,96%), lo que indica que es la segunda variable más influyente, y junto con la edad, explican el 42,9% de la variabilidad de los resultados de esta escala; el resto, hasta el total de 54%, es explicado por las variables: "tener antecedentes familiares", PCR ultrasensible y homocisteína.

El análisis de la varianza indica, que la parte de la variabilidad de los resultados de la escala REGICOR explicada por este modelo de ecuación, es estadísticamente significativa, $p < 0,001$.

Tabla 37. Análisis multivariante de regresión lineal múltiple. RCV según la escala REGICOR

	Coefficiente de Regresión lineal B	Coefficientes estandarizados Beta	Correlación parcial	Coefficiente de significación (p)
RIESGO REGICOR				
Constante	-6,947			
Edad	0,135	0,518	0,548	P <0,001
Sexo	2,061	0,273	0,360	P <0,001
Tener antecedentes familiares	1,188	0,160	0,220	P: 0,001
PCR ultrasensible	0,305	0,138	0,176	P: 0,009
Homocisteína	0,055	0,120	0,163	P: 0,015
Ac-LDLoxidada	0,014	0,084	0,119	P: 0,078
FvW	0,003	0,062	0,083	P: 0,222
Fibrinógeno	0,002	0,044	0,055	P: 0,416
IL-6	-0,014	-0,023	-0,028	P: 0,674
Mieloperoxidasa	-0,064	-0,016	-0,024	P: 0,726
Resumen modelo	R: 0,735	R ² : 0,540	F: 25,691 (p <0,001)	

4.4.4. Relación de la categorización del RCV según la tabla Framingham y valores medios de los marcadores de daño subclínico

Para llevar a cabo este apartado del análisis de resultados, los valores de la tabla Framingham se han categorizado en función de los valores descritos en el

apartado material y método aceptados por la literatura científica, así, valores inferiores a 15 se consideran riesgo bajo y valores ≥ 15 , riesgo medio-alto; los marcadores de daño subclínico se han dividido en dos grupos en función de esta clasificación y sus valores medios se han analizado utilizando el estadístico t de Student.

En la tabla 38, se observa que los valores medios de los marcadores de daño subclínico de los individuos con riesgo elevado, son superiores en relación a los valores para riesgo bajo; según el contraste de hipótesis, las diferencias entre ellos son estadísticamente significativas excepto para fibrinógeno y mieloperoxidasa.

Las cifras elevadas de la mayoría de estos marcadores bioquímicos, están asociadas con el riesgo medio-alto definido para esta escala.

Tabla 38. Escala Framingham categorizada y valores medios de los marcadores de daño subclínico

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO SUBCLÍNICO	Framingham categorizado		p
	≥ 15 (Riesgo medio- alto) M \pm DT	< 15 (Riesgo bajo) M \pm DT	
Fibrinógeno	385,5 \pm 108,9	369,4 \pm 89,6	0,266
FvW	137,6 \pm 107	104,9 \pm 64,7	0,004
IL-6	6,4 \pm 8,5	3,6 \pm 4,1	0,001
Homocisteína	18,6 \pm 9,6	14,3 \pm 6,8	0,001
Ac-LDL oxidada	33,9 \pm 32,4	26,8 \pm 14,3	0,024
Mieloperoxidasa	1,3 \pm 1,1	1,2 \pm 0,8	0,328
PCR ultrasensible	2,5 \pm 2,1	1,3 \pm 1,2	$< 0,001$

M \pm DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

4.4.5. Relación de la categorización del RCV según la tabla SCORE y valores medios de los marcadores de daño subclínico.

Las categorías de riesgo según esta escala se han definido como riesgo moderado-alto ≥ 3 , y riesgo bajo inferior a 3. En la tabla 39, se observa que los valores medios de los marcadores de daño subclínico según esta clasificación, son para todas las variables, superiores en los individuos con riesgo moderado-alto y, las diferencias en el contraste de hipótesis, excepto para ac-LDL oxidada y MPO, son estadísticamente significativas.

Tabla 39. Escala SCORE categorizada y valores medios de los marcadores de daño subclínico

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO SUBCLÍNICO	SCORE categorizado		p
	≥ 3 (Riesgo medio- alto) M \pm DT	< 3 (Riesgo bajo) M \pm DT	
Fibrinógeno	404,5 \pm 125,9	363,3 \pm 80,1	0,003
FvW	144,2 \pm 114,1	104,9 \pm 63,8	0,001
IL-6	6,5 \pm 9,1	3,8 \pm 4,2	0,002
Homocisteína	17,9 \pm 8,1	14,9 \pm 7,9	0,013
Ac-LDL oxidada	32,2 \pm 34,1	28,1 \pm 15,4	0,350
Mieloperoxidasa	1,23 \pm 1,0	1,21 \pm 0,9	0,908
PCR ultrasensible	2,5 \pm 2,1	1,4 \pm 1,3	<0,001

M \pm DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

4.4.6. Relación de la categorización del RCV según la tabla REGICOR y los valores medios de los marcadores de daño subclínico

Los valores de la escala REGICOR se han categorizado en riesgo medio-alto ≥ 10 y riesgo bajo < 10 . Tal y como ocurría con las anteriores, se puede observar en la tabla 40, que para el riesgo medio-alto, los valores de todos los marcadores de daño subclínico son más elevados que los que corresponden al riesgo bajo; además, en el contraste de hipótesis resultan estadísticamente significativas las

diferencias, excepto para FvW, por presentar unos valores de desviación típica muy dispares, siempre superiores en el grupo definido como con riesgo medio-alto, con relación al de riesgo bajo, y para el marcador MPO, que apenas ofrece diferencias entre los dos grupos de riesgo definidos, con lo que no adquiere ningún significado asociado al riesgo.

Tabla 40. Escala REGICOR categorizada y valores medios de los marcadores de daño subclínico

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO SUBCLÍNICO	REGICOR categorizado		p
	≥ 10 (Riesgo medio- alto) M ± DT	< 10 (Riesgo bajo) M ± DT	
Fibrinógeno	415,1 ± 137,0	369,8 ± 89,6	0,027
FvW	140,3 ± 124,4	112,9 ± 76,4	0,280
IL-6	7,9 ± 11,7	4,1 ± 4,8	0,003
Homocisteína	21,4 ± 9,2	15,1 ± 7,7	0,003
Ac-LDLOxidada	42,4 ± 49,7	27,6 ± 15,5	0,002
Mieloperoxidasa	1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,9	0,337
PCR ultrasensible	2,5 ± 1,7	1,5 ± 1,6	0,009

M ± DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

4.4.7. PCR ultrasensible y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham

Con el fin de valorar la posible asociación existente entre PCR ultrasensible y las diferentes categorías de riesgo cardiovascular, medidas por las tres escalas utilizadas en el estudio, se procede, como se observa en la tabla 41, a categorizar a los individuos, después de excluir a los infartados, en función del valor del percentil 75 del marcador inflamatorio (2,1 mg/L), que permite conseguir mayor poder discriminante. Los individuos con riesgo medio-alto según la escala REGICOR, presentan una frecuencia de PCR elevada, por encima del percentil 75, del 48%, frente sólo al 22,4% de aquéllos que tienen un riesgo bajo, existiendo una

asociación estadísticamente muy significativa ($p: 0,005$) entre PCR elevada y el riesgo REGICOR moderado-alto. Además, la probabilidad de presentar este riesgo es 3,19 (OR, IC 95% 1,36-7,46) superior en aquéllos que presentan valores de PCR por encima del valor del percentil 75 obtenido en el estudio.

La frecuencia de PCR ultrasensible elevada por encima del percentil 75, en los individuos con riesgo medio-alto según la escala SCORE es de casi un 36% frente al 21,1% de los que presentan un riesgo bajo, existiendo una asociación estadísticamente significativa ($p: 0,020$) entre PCR elevada y la categoría moderada-alta de esta escala, con un valor de OR: 2,10 (IC 95% 1,11-3,95), lo que significa que la probabilidad de presentar riesgo moderado-alto es 2,10 veces superior en los que presentan valores de PCR más elevados, por encima del percentil 75.

La asociación entre PCR ultrasensible elevada y riesgo medio-alto según la escala Framingham es similar a las anteriores incluso, es estadísticamente más significativa ($p < 0,001$), de forma que los individuos con riesgo medio-alto presentan una frecuencia de PCR ultrasensible elevada, por encima del percentil 75, del 40,3% frente al 17,6% de aquéllos con RCV bajo. La probabilidad de presentar un riesgo moderado-alto es 3,14 veces superior en aquéllos que presentan valores de PCR ultrasensible elevados, por encima del percentil 75.

Tabla 41. PCR ultrasensible y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas

ESCALAS DE RCV	PCR ULTRASENSIBLE Valores		TOTAL	OR (IC 95%)	p
	< 2,1 mg/L	≥ 2,1 mg/L			
REGICOR					
Bajo N (%)	159 (77,6)	46 (22,4)	205 (100)	3,19	0,005
Medio – alto N (%)	13 (52,0)	12 (48,0)	25 (100)	(1,36-7,47)	
SCORE					
Bajo N (%)	131 (78,9)	35 (21,1)	166 (100)	2,10	0,020
Medio – alto N (%)	41 (64,1)	23 (35,9)	64 (100)	(1,11-3,95)	
Framingham					
Bajo N (%)	126 (82,4)	27 (17,6)	153 (100)	3,14	<0,001
Medio – alto N (%)	46 (59,7)	31 (40,3)	77 (100)	(1,69-5,82)	

OR: Odds Ratio IC 95%: Intervalo de Confianza al 95% p: Grado significación estadística

4.4.8. IL-6 y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham

Los individuos con riesgo moderado-alto según escala REGICOR y niveles de IL-6 por encima del percentil 75, suponen el 52%, frente a los clasificados con riesgo bajo que representan el 22,9%. Por consiguiente, existe asociación (p: 0,002) entre riesgo moderado-alto según esta tabla y los valores elevados de IL-6 por encima del percentil 75, con un valor de la OR: 3,64.

Para las escalas SCORE y Framingham, la asociación entre el riesgo moderado-alto y valores elevados de IL-6 es alta, con un valor de p: 0,005 para ambos. El 39,1% y el 37,7%, respectivamente, de los individuos se clasifican con este riesgo y con IL-6 por encima del percentil 75, frente al 21,1% y 20,3% con riesgo bajo. La probabilidad de riesgo moderado-alto es 2,4 y 2,38 veces superior, respectivamente, si los niveles del marcador bioquímico son elevados.

Tabla 42. IL-6 y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas

ESCALAS DE RCV	IL-6 Valores		TOTAL	OR (IC 95%)	p
	< 4,6 pg/ml	≥ 4,6 pg/ml			
REGICOR					
Bajo N (%)	158 (77,1)	47 (22,9)	205 (100)	3,64	0,002
Medio – alto N (%)	12 (48,0)	13 (52,0)	25 (100)	(1,56-8,52)	
SCORE					
Bajo N (%)	131 (78,9)	35 (21,1)	166 (100)	2,4	0,005
Medio – alto N (%)	39 (60,9)	25 (39,1)	64 (100)	(1,28-4,48)	
Framingham					
Bajo N (%)	122 (79,7)	31 (20,3)	153 (100)	2,38	0,005
Medio – alto N (%)	48 (62,3)	29 (37,7)	77 (100)	(1,30-4,36)	

OR: Odds Ratio IC 95%: Intervalo de Confianza al 95% p: Grado significación estadística

4.4.9. Homocisteína y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham

Para las tres escalas existe asociación entre riesgo moderado-alto y valores elevados de la homocisteína, siendo muy significativa para REGICOR. En esta última escala, el 60% de los individuos con este riesgo, presentan homocisteína elevada, por encima del percentil 75, frente a un 21% que también presentan la variable elevada pero son individuos con riesgo bajo. En el caso de SCORE, los que presentan riesgo moderado-alto, con frecuencia elevada del marcador bioquímico, son el 35,9%, frente a los de riesgo bajo, 21,1%. Según la tabla Framingham, un 36,4% de los individuos con riesgo medio-alto presentan homocisteína por encima del percentil 75, frente al 19,6% de los clasificados con riesgo bajo. Tabla 43.

La probabilidad (OR) de presentar riesgo moderado-alto según las tablas REGICOR, SCORE y Framingham es de 5,65 2,10 y 2,34, respectivamente para cifras de homocisteína por encima del percentil 75, todas ellas con elevada significación estadística.

Tabla 43. Homocisteína y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas

ESCALAS DE RCV	HOMOCISTEÍNA Valores		TOTAL	OR (IC 95%)	p
	< 18,5 µmol/L	≥ 18,5 µmol/L			
REGICOR					
Bajo N (%)	162 (79,0)	43 (21,0)	205 (100)	5,65 (2,37-13,4)	<0,001
Medio – alto N (%)	10 (40,0)	15 (60,0)	25 (100)		
SCORE					
Bajo N (%)	131 (78,9)	35 (21,1)	166 (100)	2,10 (1,11-3,95)	0,020
Medio – alto N (%)	41 (64,1)	23 (35,9)	64 (100)		
Framingham					
Bajo N (%)	123 (80,4)	30 (19,6)	153 (100)	2,34 (1,27-4,32)	0,006
Medio – alto N (%)	49 (63,6)	28 (36,4)	77 (100)		

OR: Odds Ratio IC 95%: Intervalo de Confianza al 95% p: Grado significación estadística

4.4.10. Anticuerpos anti-LDL oxidada y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham

En este análisis, el porcentaje de individuos con riesgo moderado-alto según la escala REGICOR y valores de ac-LDL oxidada por encima del percentil 75, es de un 44%, frente al casi 23% que presentan los mismos valores del marcador y RCV bajo. Existe, por tanto, asociación (p: 0,022) entre riesgo medio-alto y valores elevados del marcador. Tabla 44.

Para las escalas SCORE y Framingham, no existe asociación entre el riesgo moderado-alto y valores elevados de ac-LDL oxidada, aunque para esta última escala, el valor de p, roza la significancia (0,072); en este caso, el 32,5% de los individuos con esta categoría de riesgo presentan ac-LDL oxidada por encima del percentil 75, frente al 21,6% que se clasifican con riesgo bajo.

La probabilidad de presentar riesgo moderado-alto según escala REGICOR y Framingham es de 2,64 y 1,74 veces superior, respectivamente, si el marcador de

oxidación tiene cifras elevadas. En el caso de la escala SCORE, Odds Ratio es muy bajo, con valores próximos a la unidad, OR: 1,10 (IC 95% 0,57-2,13), p: 0,771.

Tabla 44. Ac-LDL oxidada y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas

ESCALAS DE RCV	AC-LDL OXIDADA Valores		TOTAL	OR (IC 95%)	p
	< 32,40 UI/ml	≥ 32,40 UI/ml			
REGICOR					
Bajo N (%)	158 (77,1)	47 (22,9)	205 (100)	2,64 (1,12-6,21)	0,022
Medio – alto N (%)	14 (56,0)	11 (44,0)	25 (100)		
SCORE					
Bajo N (%)	125 (75,3)	41 (24,7)	166 (100)	1,10 (0,57-2,13)	0,771
Medio – alto N (%)	47 (73,4)	17 (26,6)	64 (100)		
Framingham					
Bajo N (%)	120 (78,4)	33 (21,6)	153 (100)	1,74 (0,45-3,23)	0,072
Medio – alto N (%)	52 (67,5)	25 (32,5)	77 (100)		

OR: Odds Ratio IC 95%: Intervalo de Confianza al 95% p: Grado significación estadística

4.4.11. Fibrinógeno y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham

Para las escalas REGICOR y SCORE existe asociación estadísticamente significativa, entre el riesgo moderado-alto y valores por encima del percentil 75, de fibrinógeno. Para la primera escala, el porcentaje de individuos con esta categoría de riesgo y fibrinógeno elevado es de 44%, frente al 23,9% que corresponde a individuos con riesgo bajo. En la escala SCORE, los resultados son similares, un 37,5% de los individuos presentan riesgo moderado-alto con fibrinógeno elevado, frente al 21,7% con riesgo bajo. La probabilidad, según el valor de OR, de presentar riesgo moderado-alto es 2,5 y 2,17 veces superior si el fibrinógeno está aumentado. Tabla 45.

En el caso de la escala Framingham, no existe asociación entre riesgo moderado-alto y valores elevados de este marcador bioquímico (p: 0,213), como consecuencia de presentar un valor de OR es muy bajo.

Tabla 45. Fibrinógeno y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas

ESCALAS DE RCV	FIBRINÓGENO Valores		TOTAL	OR (IC 95%)	p
	< 413,0 mg/dl	≥ 413,0 mg/dl			
REGICOR					
Bajo N (%)	156 (76,1)	49 (23,9)	205 (100)	2,5 (1,07-5,87)	0,031
Medio – alto N (%)	14 (56,0)	11 (44,0)	25 (100)		
SCORE					
Bajo N (%)	130 (78,3)	36 (21,7)	166 (100)	2,17 (1,16-4,05)	0,014
Medio – alto N (%)	40 (62,5)	24 (37,5)	64 (100)		
FRAMINGHAM					
Bajo N (%)	117 (76,5)	36 (23,5)	153 (100)	1,47 (0,80-2,71)	0,213
Medio – alto N (%)	53 (68,8)	24 (31,2)	77 (100)		

OR: Odds Ratio IC 95%: Intervalo de Confianza al 95% p: Grado significación estadística

4.4.12. FvW y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham

Los individuos con riesgo moderado-alto según la escala REGICOR y el FvW aumentado, por encima del percentil 75, equivalen a un 40% en relación a aquéllos con el marcador elevado pero con riesgo bajo, 23,4%. La asociación entre el riesgo moderado-alto REGICOR y valores altos de FvW roza la significancia estadística, 0,071, pero a la vista de las frecuencias podemos afirmar la existencia de asociación. El valor OR: 2,18 indica la probabilidad de presentar riesgo moderado-alto si las cifras del marcador bioquímico están por encima del percentil 75. Tabla 46.

En el caso de la escala SCORE, los individuos con riesgo moderado-alto y el FvW elevado suponen un 40,6% frente al 19,3% con riesgo bajo. Existe por tanto, asociación (p: 0,014) entre los valores altos del marcador y esta categoría de riesgo. Para la escala Framingham la asociación es la más significativa (p: 0,006), de forma que como se puede observar, los individuos con riesgo moderado-alto y valores elevados de FvW, son un 36,4% frente al 19,6% con riesgo bajo. La probabilidad, por tanto, de presentar riesgo medio-alto SCORE y Framingham es de 2,86 y 2,34 veces superior, respectivamente si los valores de FvW son elevados.

Tabla 46. FvW y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas

ESCALAS DE RCV	FvW Valores		TOTAL	OR (IC 95%)	p
	< 135,80%	≥ 135,80%			
REGICOR					
Bajo N (%)	157 (76,6)	48 (23,4)	205 (100)	2,18 (0,92-5,17)	0,071
Medio – alto N (%)	15 (60,0)	10 (40,0)	25 (100)		
SCORE					
Bajo N (%)	134 (80,7)	32 (19,3)	166 (100)	2,86 (1,52-5,38)	0,014
Medio – alto N (%)	38 (62,5)	26 (40,6)	64 (100)		
FRAMINGHAM					
Bajo N (%)	123 (80,4)	30 (19,6)	153 (100)	2,34 (1,27-4,32)	0,006
Medio – alto N (%)	49 (63,6)	28 (36,4)	77 (100)		

OR: Odds Ratio IC 95%: Intervalo de Confianza al 95% p: Grado significación estadística

4.4.13. Mieloperoxidasa y la relación con el riesgo cardiovascular según las escalas REGICOR, SCORE y Framingham

Como se observa en la tabla 47, esta variable en relación a todas las descritas, es la única cuyos valores categorizados no presentan asociación con ninguna de las escalas de riesgo, incluso en el caso de REGICOR y SCORE los individuos con valores por encima del percentil 75, pertenecen en mayor

proporción, a la categoría de riesgo bajo. Como consecuencia de la falta de asociación los OR para cualquiera de las escalas son bajos.

Tabla 47. Mieloperoxidasa y la relación con riesgo cardiovascular según diferentes escalas

ESCALAS DE RCV	MIELOPEROXIDASA Valores		TOTAL	OR (IC 95%)	p
	< 1,48 UI/L	≥ 1,48 UI/L			
REGICOR					
Bajo N (%)	152 (74,1)	53 (25,9)	205 (100)	0,72	0,525
Medio – alto N (%)	20 (80,0)	5 (20,0)	25 (100)	(0,26-2,0)	
SCORE					
Bajo N (%)	122 (73,5)	44 (26,5)	166 (100)	0,776	0,469
Medio – alto N (%)	50 (78,1)	14 (21,9)	64 (100)	(0,39-1,54)	
FRAMINGHAN					
Bajo N (%)	115 (75,2)	38 (24,8)	153 (100)	1,06	0,851
Medio – alto N (%)	57 (74,0)	20 (26,0)	77 (100)	(0,57-1,99)	

OR: Odds Ratio IC 95%: Intervalo de Confianza al 95% p: Grado significación estadística

En este apartado se han utilizado técnicas bivariantes, el OR es bruto o lo que es lo mismo, son técnicas en las que no se ha realizado ajuste por factores confusores como la edad, sexo, grupo al que pertenecen los individuos, o el resto de marcadores bioquímicos. En el siguiente apartado se utilizan técnicas multivariantes que permiten ese ajuste.

4.4.14. Análisis de regresión logística de los valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y la tabla de RCV REGICOR

Cuando se analiza la asociación entre cifras elevadas de los marcadores de daño subclínico y el riesgo según las diferentes escalas, con técnicas multivariantes, los resultados son diferentes a los obtenidos en apartados

anteriores. En este caso, los valores de OR cambian en relación a los que se obtienen con las técnicas bivariantes (χ^2 cuadrado, t de Student); ahora están ajustados por todas las variables que se introducen en el modelo, muy especialmente por la edad, el sexo y el grupo al que pertenecen los individuos, factor este último de gran interés en este trabajo de investigación.

Para medir la asociación existente entre los valores elevados de los marcadores de daño subclínico y el riesgo por las distintas escalas, se realiza un modelo de regresión logística en el que se introducen el sexo y la edad, controlando así su efecto confusor, además de una variable que clasifica a los individuos en "familiares consanguíneos de infartados" (valor 1) y, como referencia, "sin antecedentes" (valor 0).

En la tabla 48, se observa la enorme asociación existente entre familiares (tener antecedentes) y el riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular, OR ajustada de 8,42 (IC 95% 2,171-31,269), p: 0,002; además, el único marcador bioquímico que aparece con significación estadística son los anticuerpos anti-LDL oxidada con una OR de 4,46 (IC 95% 1,316-15,162), p: 0,016.

Como se puede comprobar por el valor de su OR ajustada, la edad y el sexo también se asocian con riesgo elevado; pertenecer al sexo masculino implica tener 6,191 (IC 95% 1,865-20,553) más probabilidad de padecer eventos cardiovasculares y, por cada año de edad, la probabilidad aumenta 1,138 (IC 95% 1,068-1,213). El resto de variables presentan asociación muy débil que no llega a ser estadísticamente significativa.

Tabla 48. Asociación entre valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y el riesgo cardiovascular según la escala REGICOR

VARIABLES	B	OR Ajustada	IC 95%	p
Edad	0,130	1,138	1,068 - 1,213	<0,001
Hombre	1,823	6,191	1,865 - 20,553	0,003
Tener antecedentes	2,109	8,240	2,171 - 31,269	0,002
PCR ultrasensible	0,522	1,686	0,558 - 5,093	0,354
IL-6	0,755	2,170	0,693 - 6,797	0,184
Homocisteína	0,792	1,636	0,540 - 4,958	0,384
Ac-LDL oxidada	1,497	4,46	1,316 - 15,162	0,016
Fibrinógeno	0,249	1,283	0,380 - 4,335	0,689
FvW	-0,581	0,559	0,155 - 2,012	0,374
Mieloperoxidasa	-0,761	0,467	0,128 - 1,711	0,251

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: Significación estadística

4.4.15. Análisis de regresión logística de los valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y la tabla de riesgo SCORE

En la tabla 49, se puede observar la enorme asociación entre ser del sexo masculino, OR ajustada de 593,603 (IC 95% 65,411-5386,95) y presentar riesgo cardiovascular elevado, según la escala SCORE. Tener antecedentes también presenta una importante asociación con riesgo elevado, OR ajustada de 5,220 (IC 95% 1,452-18,764), al igual que valores elevados para los marcadores bioquímicos ac-LDL oxidada, OR ajustada de 4,467 (IC 95% 1,186-16,828) e IL-6, OR ajustada de 3,952 (IC 95% 1,051-14,863). Con menor OR ajustada 0,107 (IC 95% 0,024-0,482), cifras altas de homocisteína también se relacionan con riesgo cardiovascular

elevado. No hay que olvidar, que el aumento de la edad se asocia a una mayor probabilidad de riesgo según esta escala, OR ajustada de 1,435 (IC 95% 1,264-1,630).

Tabla 49. Asociación entre valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y el riesgo cardiovascular según la escala SCORE

Variables	B	OR Ajustada	IC 95%	p
Edad	0,361	1,435	1,264 - 1,630	<0,001
Hombre	6,386	593,603	65,41 - 5386,95	<0,001
Tener antecedentes	1,653	5,220	1,452 - 18,764	0,011
PCR ultrasensible	0,148	1,160	0,356 - 3,774	0,806
IL-6	1,374	3,952	1,051 - 14,863	0,042
Homocisteína	2,239	0,107	0,024 - 0,482	0,004
Ac-LDL oxidada	1,497	4,467	1,186 - 16,828	0,027
Fibrinógeno	-0,759	0,468	0,127 - 1,731	0,255
FvW	-0,408	0,665	0,202 - 2,194	0,503
Mieloperoxidasa	-1,008	0,365	0,106 - 1,252	0,109

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: significación estadística

4.4.16. Análisis de regresión logística de los valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y la escala de riesgo Framingham

El género masculino presenta una importante asociación con el riesgo cardiovascular elevado, OR ajustada 16,565 (IC 95% 6,600-41,574) igual que los

marcadores bioquímicos ac-LDL oxidada (OR ajustada 3,671) y PCR ultrasensible (OR ajustada 2,367), siendo este último la primera vez que aparece asociado con riesgo cardiovascular elevado. Tener antecedentes roza la significancia estadística (p: 0,053) en la asociación con riesgo elevado, aunque su OR ajustada: 2,098, como muestra la tabla 50, es elevada. La edad, igual que ocurre con el género, y como en las anteriores escalas, presenta fuerte asociación con el riesgo elevado de padecer ECV (OR ajustada de 1,136).

Tabla 50. Asociación entre valores elevados de los marcadores bioquímicos de daño subclínico y el riesgo de la escala Framingham

Variables	B	OR Ajustada	IC 95%	p
Edad	0,127	1,136	1,088 - 1,186	<0,001
Hombre	2,807	16,565	6,600 - 41,574	<0,001
Tener antecedentes	0,741	2,098	0,927 - 4,745	0,053
PCR ultrasensible	0,862	2,367	1,007 - 5,562	0,048
IL-6	0,492	1,636	0,697 - 3,838	0,258
Homocisteína	-0,471	0,624	0,262 - 1,488	0,288
Ac-LDLoxidada	1,301	3,671	1,491 - 9,040	0,005
Fibrinógeno	-0,676	0,509	0,202 - 1,282	0,152
FvW	0,099	1,104	0,457 - 2,667	0,826
Mieloperoxidasa	-0,228	0,796	0,338 - 1,876	0,603

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: significación estadística

4.5. ANÁLISIS DISCRIMINANTE

Con el objetivo propuesto en este estudio, de analizar las diferencias de frecuencia y valor de los factores de riesgo cardiovascular existentes entre los tres grupos distintos que componen la población muestral, se ha recurrido al análisis discriminante simple, donde la variable dependiente la componen sólo dos grupos de los tres estudiados.

Se analizan en tres etapas distintas, las diferencias encontradas entre un grupo frente a otro, permitiendo esta técnica estadística, determinar qué variables independientes permiten diferenciarlos y cuántas de estas variables son necesarias para alcanzar la mejor clasificación posible, obteniendo de esta forma a partir de las variables independientes, una ecuación discriminante que clasifique a los individuos estudiados.

Las variables independientes utilizadas, son todas las que se han venido analizando a lo largo del análisis de resultados, todas cuantitativas, aunque esta técnica permite la utilización de variables con dos categorías, que toman los valores cero y uno.

4.5.1. Análisis discriminante: grupo de infartados y sin antecedentes

Para realizar el análisis discriminante, con el objetivo de evaluar cuántas de las variables utilizadas en este estudio tienen la capacidad de discriminar a los individuos en los grupos de referencia, infartados e individuos sin antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, se utilizan un total de 20 variables:

- Variables descriptoras
 - o Edad
 - o Sexo (0: mujer - 1: hombre)
 - o Cintura abdominal, Índice de masa corporal
 - o Tabaco (0: Nunca fumó - 1: Fuma o Exfumador)
- Factores de riesgo cardiovascular clásicos
 - o Diabetes (0: No - 1: Sí)
 - o Hipertensión Arterial (0: No - 1: Sí)
 - o Colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol
 - o Triglicéridos, ácido úrico y creatinina

- Marcadores bioquímicos de daño subclínico
 - o Fibrinógeno
 - o Factor von Willebrand (FvW)
 - o Interleukina 6 (IL-6)
 - o Homocisteína
 - o PCR ultrasensible
 - o Anticuerpos anti-LDLoxidada
 - o Mieloperoxidasa

Como se trata de una variable dependiente con dos categorías, sólo se obtiene una función discriminante. Con los criterios establecidos en el método paso a paso (stepwise), sólo seis del total de las veinte variables independientes utilizadas, han sido seleccionadas por ser las que mayor poder de discriminación tienen entre estos dos grupos.

Analizando los resultados de la tabla 51, se observa que en el paso uno, la primera variable que entra a formar parte de la función discriminante es la PCR ultrasensible, la cual maximiza la mayor separación entre los dos grupos, con una Lambda de Wilks de 0,528; en el 2º paso el cHDL es la que aporta mayor separación después del marcador bioquímico anterior, así sucesivamente hasta en 6º paso, que es cuando el modelo introduce el FvW, bajando considerablemente el valor de Lambda de Wilks a 0,417, siendo éste el valor global generado de Lambda de Wilks con el último paso, F: 51,9; el modelo compuesto por las seis variables introducidas resulta estadísticamente muy significativo, $p < 0,001$. A partir del 6º paso ninguna otra variable es introducida en el modelo porque, en el análisis de las Lambdas de Wilks ninguna presenta el valor de F parcial mínimo requerido (F ha de ser \geq de 3,84) para entrar a formar parte de la función discriminante.

Si se observa la tabla 51, aparecen los valores de los coeficientes estandarizados, que son independientes de la métrica con la que estén medidas las distintas variables discriminantes; la PCR ultrasensible con un coeficiente estandarizado de 0,766 es la más importante a la hora de predecir el grupo de pertenencia de los individuos analizados, seguido, a mucha distancia, por el resto de variables discriminantes, cuyos valores oscilan entre 0,341 de la diabetes y 0,250 de la homocisteína.

A partir de las variables independientes, se construye una función discriminante canónica para la clasificación de los individuos a cada uno de los grupos y la ubicación de los centroides de cada uno. Tal como se observa en la tabla 52, por los valores de los centroides, los individuos pertenecientes al grupo de infartados, se encuentran con puntuaciones positivas de la función discriminante y el grupo de individuos sin antecedentes, con puntuaciones negativas, de tal forma, que las personas con valores elevados, por encima de la media de PCR ultrasensible, homocisteína y FvW, junto al hecho de ser fumadores y diabéticos les acerca al grupo de infartados, al aumentar los valores de la función discriminante, y los que presentan puntuaciones elevadas por encima de la media de HDL colesterol disminuirán los valores de la función discriminante y les acercará al grupo de “sin antecedentes familiares de riesgo cardiovascular”.

Son los valores de los coeficientes no tipificados, los utilizados para calcular las puntuaciones de la función discriminante, cuyos valores sí van a depender de la variabilidad y la métrica de las variables, al contrario de los coeficientes estandarizados, resultando una función:

$$D: -1,473 + 0,042PCR \text{ ultrasensible} - 0,017cHDL + 0,734 \text{ Diabetes} + 0,028\text{Homocisteína} + 0,553\text{Tabaco} + 0,002FvW$$

Si se analiza de forma global la función discriminante obtenida, se puede observar la existencia de una Lambda de Wilks, para el conjunto de las variables seleccionadas de 0,417 y, considerando que cuanto más se aleja ésta del valor 1 y más se acerca al valor 0 mayor capacidad tiene para discriminar a los individuos, se puede aceptar como un valor considerable, con capacidad de discriminar.

En el contraste de hipótesis, el estadístico ji cuadrado no permite contrastar la hipótesis nula de que la función no separa grupos, pero la significación estadística obtenida para un valor de $p < 0,001$ permite afirmar que la función discriminante sí los separa (Tabla 52).

Tabla 51. Función discriminante canónica estimada: grupo de infartados y sin antecedentes

Paso Variable	Lambda de Wilks	F	Sig. p	Coefficiente estandarizado	Coefficientes función no tipificados
1 PCR ultrasensible	0,528	203,8	<0,001	0,766	0,042
2 HDL colesterol	0,484	121,4	<0,001	-0,255	-0,017
3 Diabetes	0,457	89,5	<0,001	0,341	0,734
4 Homocisteína	0,440	71,5	<0,001	0,250	0,028
5 Tabaco	0,426	60,4	<0,001	0,261	0,553
6 FvW	0,417	51,9	<0,001	0,190	0,002
Constante	-1,473				

p: Significación estadística

Tabla 52. Evaluación de la función discriminante canónica: grupo de infartados y sin antecedentes

Autovalores			Significación global		
Autovalor	% Varianza	Correlación canónica	Lambda Wilks	Ji cuadrado	Sig. p
1,397	100%	0,763	0,417	196,6	<0,001
Funciones en los centroides de los grupos					
Grupo infartados: 1,177			Grupo sin antecedentes: -1,177		

p: Significación estadística

El modelo de función discriminante consigue un porcentaje de clasificación correcta de un 89,1% del total de los individuos originales analizados (tabla 53), que corresponden a una tasa de aciertos del 95,7% de los sin antecedentes y del 82,6% de los infartados, por lo que se deduce que la función discrimina mejor a un grupo que otro, aunque de forma global se puede considerar muy significativa.

Tabla 53. Clasificación de los casos por la función discriminante: grupo de infartados sin antecedentes

Grupos Originales	Grupo de pertenencia pronosticado por la función		Total
	Sin antecedentes	Infartados	
Recuento			
Sin antecedentes	110	5	115
Infartados	20	95	115
%			
Sin antecedentes	95,7	4,3	100
Infartados	17,4	82,6	100
Clasificados correctamente por la función discriminante el 89,1% de los casos originales			

4.5.2. Análisis discriminante: infartados y familiares de infartados

En este apartado, se analizan las variables con capacidad para discriminar a los individuos de los grupos de infartados y familiares de los mismos, utilizando las mismas veinte variables que en el punto anterior. Con los criterios establecidos en el método paso a paso (stepwise), sólo seis del total de variables independientes utilizadas, han sido seleccionadas por ser las que mayor poder de discriminación tienen entre estos grupos.

Analizando los resultados de la tabla 54, en el paso uno, la primera variable que entra a formar parte de la función discriminante es la PCR ultrasensible, la cual maximiza la mayor separación entre los dos grupos, con una Lambda de

Wilks de 0,532; en el 2º paso, el género aporta mayor separación, en el 3º aparece la diabetes y así sucesivamente hasta en 6º paso que es cuando el modelo introduce HDL colesterol, bajando considerablemente el valor de Lambda de Wilks a 0,415, y siendo éste el valor global generado de Lambda de Wilks, para un valor de F: 52,3. Resulta un modelo estadísticamente muy significativo $p < 0,001$, compuesto por seis variables y quedando fuera las catorce restantes por no cumplir los requisitos mínimos establecidos para formar parte de la función discriminante.

Es importante observar los coeficientes estandarizados de las variables independientes analizadas, Tabla 54, con el fin de valorar el poder que tienen las variables seleccionadas para discriminar a los individuos entre los grupos de infartados y familiares; se observa que la variable PCR ultrasensible con un coeficiente estandarizado de 0,776 es la más importante a la hora de predecir el grupo de pertenencia de los individuos analizados, obteniendo un valor similar los coeficientes estandarizados de las cinco restantes variables discriminantes que oscilan entre 0,387 para el género y - 0,209 para ac-LDL oxidada.

Basándonos en el valor de los centroides de cada grupo estudiado, en la tabla 55, se observa que los individuos pertenecientes al grupo de infartados se encuentran con puntuaciones positivas de la función discriminante y, el grupo de familiares con puntuaciones negativas, lo que nos permite afirmar que valores por encima de la media de PCR ultrasensible y de la edad, junto al hecho de ser hombres y diabéticos, les acerca al grupo de infartados, al aumentar los valores de la función discriminante, y los que presentan puntuaciones por encima de la media de HDL colesterol y de ac-LDL oxidada disminuirán los valores de la función discriminante y les acercará al grupo de familiares de infartados. Sólo ha resultado una única función discriminante, por ser la variable dependiente que define a los grupos de estudio, dicotómica, formada por una constante y los coeficientes no tipificados de las seis variables discriminantes resultantes en el análisis:

$$D: -1,875 + 0,042PCR \text{ ultrasensible} - 0,015cHDL + 0,520Diabetes + 0,020edad + 0,860sexo - 0,009 \text{ ac-LDLoxidada}$$

En la tabla 55 se observa el análisis global de la función discriminante, con un valor de Lambda de Wilks de 0,415, muy alejada del valor 1 que significaría poco poder de discriminación, y más próxima al valor cero, gran poder de discriminación, lo cual es confirmado en el contraste de hipótesis, con una gran significación estadística, $p < 0,001$; las variables que forman parte de la función discriminante separa los grupos y nos confirma la existencia de diferencias entre ambos.

Tabla 54. Función discriminante canónica estimada: grupo infartados y familiares de infartados

Paso Variable	Lambda de Wilks	F	Sig. p	Coefficiente estandarizado	Coefficientes función no tipificados
1 PCR ultrasensible	0,532	200,5	<0,001	0,776	0,042
2 Sexo	0,492	117,1	<0,001	0,387	0,860
3 Diabetes	0,448	92,7	<0,001	0,241	0,520
4 Edad	0,436	72,8	<0,001	0,268	0,020
5 Ac-LDLoxidada	0,426	60,4	<0,001	-0,209	- 0,009
6 HDL colesterol	0,415	52,3	<0,001	- 0,211	- 0,015
Constante	-1,875				

p: Significación estadística

Tabla 55. Evaluación de la función discriminante canónica: grupo infartados y familiares de infartados

Autovalores			Significación global		
Autovalor	% Varianza	Correlación canónica	Lambda Wilks	Ji cuadrado	Sig. p
1,408	100%	0,765	0,415	197,7	<0,001
Funciones en los centroides de los grupos					
Grupo infartados: 1,181			Grupo familiares: -1,181		

p: Significación estadística

El modelo de función discriminante consigue un porcentaje de clasificación correcta de un 87,8% del total de los individuos analizados (tabla 56), que corresponde a una tasa de aciertos del 93,0% de los individuos del grupo de familiares y del 82,6% de infartados, por lo que se deduce que la función clasifica mejor al grupo de infartados que al de familiares; no obstante, se considera que la función, de forma global, consigue clasificar a un porcentaje muy elevado de los individuos que han sido estudiados, 87,8% del total.

Tabla 56. Clasificación de los casos por la función discriminante: grupo de infartados y familiares de infartados

Grupos Originales	Grupo de pertenencia pronosticado por la función		Total
	Familiares	Infartados	
Recuento			
Familiares	107	8	115
Infartados	20	95	115
%			
Familiares	93,0	7,0	100
Infartados	17,4	82,6	100
Clasificados correctamente por la función discriminante el 87,8% de los casos originales			

4.5.3. Análisis discriminante: familiares consanguíneos de infartados y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular

En este último subapartado, se analizan qué variables independientes de las veinte seleccionadas, son capaces de discriminar a los individuos del grupo de familiares y el de sin antecedentes. Del mismo modo, se ha utilizado el método paso a paso (stepwise), resultando que sólo tres, de las veinte variables independientes utilizadas para el análisis, son seleccionadas por ser las que poseen mayor capacidad para discriminar a los individuos de ambos grupos.

Si se observan los resultados en la tabla 57, en el paso uno, la primera variable que entra a formar parte de la función discriminante es LDL colesterol, con una Lambda de Wilks de 0,952; en el 2º paso, es la interleukina 6 la que aporta mayor separación después de la anterior y, en el 3º y último paso, aparece el fibrinógeno con el valor de Lambda de Wilks 0,901, y siendo éste el valor global generado de Lambda de Wilks con el último paso, para un valor de F: 8,27. Resulta un modelo compuesto por las tres variables introducidas, estadísticamente muy significativo $p < 0,001$, quedando fuera las diecisiete restantes.

Valorando el poder de las tres variables seleccionadas para discriminar, se observan los coeficientes estandarizados de cada una de ellas, con unos valores muy similares, correspondiendo el mayor valor (0,735) a la IL-6, y el menor al fibrinógeno (- 0,580). (Tabla 57).

Observando el valor de los centroides de cada grupo estudiado, en la tabla 58, los individuos del grupo de familiares se encuentran con puntuaciones positivas de la función discriminante y, el grupo de sin antecedentes con puntuaciones negativas, lo cual nos permite afirmar que valores por encima de la media de LDL colesterol y de IL-6 aumentan los valores de la función discriminante, y acercan a los individuos al grupo de familiares; por el contrario, valores por encima de la media de fibrinógeno disminuyen los valores de la función discriminante y les acerca al grupo de sin antecedentes. La función discriminante resultante está formada por solo tres variables y la constante:

$$D: -0,658 + 0,122IL\ 6 - 0,006\ Fibrinógeno + 0,020LDL\ colesterol$$

Con relación a la evaluación global de esta función, en la tabla 58 podemos observar cómo el valor de Lambda de Wilks, 0,901, está muy próxima al valor de 1, por lo que podemos afirmar su poco poder discriminante, aunque en el contraste de hipótesis la elevada significación estadística, $p < 0,001$, nos indique que las tres variables independientes seleccionadas en el modelo como discriminantes separa los grupos, estableciendo diferencias entre ellos.

Tabla 57. Función discriminante canónica estimada: grupo familiares de infartados y sin antecedentes

Paso Variable	Lambda de Wilks	F	Sig. p	Coefficiente estandarizado	Coefficientes función no tipificados
1 LDL Colesterol	0,952	11,57	0,001	0,656	0,020
2 IL 6	0,927	8,96	<0,001	0,735	0,122
3 Fibrinógeno	0,901	8,27	<0,001	- 0,580	- 0,006
Constante	-0,658				

p: Significación estadística

Tabla 58. Evaluación de la función discriminante canónica: grupo familiares de infartados y sin antecedentes

Autovalores			Significación global		
Autovalor	% Varianza	Correlación canónica	Lambda Wilks	Ji cuadrado	Sig. p
0,110	100%	0,315	0,901	23,6	<0,001
Funciones en los centroides de los grupos					
Grupo Familiares: 0,330			Grupo sin antecedentes: -0,330		

p: Significación estadística

Tal y como se viene observando en el análisis de resultados de este último apartado, el modelo de función discriminante consigue un porcentaje no muy elevado de clasificación correcta, sólo el 66,1% del total de los individuos originales analizados (tabla 59), correspondiendo un acierto muy similar para ambos grupos, 67,8% para el grupo de sin antecedentes y 64,3% para el de familiares. De los resultados observados, se deduce que la función discriminante obtenida no consigue clasificar bien a los individuos estudiados en estos dos grupos.

Tabla 59. Clasificación de los casos por la función discriminante: grupo de familiares de infartados y sin antecedentes

Grupos Originales	Grupo de pertenencia pronosticado por la función		Total
	Sin antecedentes	Familiares	
Recuento			
Sin antecedentes	78	37	115
Familiares	41	74	115
%			
Sin antecedentes	67,8	32,2	100
Familiares	35,7	64,3	100
Clasificados correctamente por la función discriminante el 66,1% de los casos originales			

4.6. ANÁLISIS DE LAS RELACIONES ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS Y LOS MARCADORES DE DAÑO SUBCLÍNICO

En este apartado de resultados, se pretende analizar qué relación existe entre cada uno de los marcadores bioquímicos de daño subclínico utilizados en el estudio y los clásicos ya conocidos, basándonos en los datos ofrecidos por el GFIAM y el GC. El grupo de infartados se excluye, porque algunos de estos marcadores alteran su valor al encontrarse estos enfermos en un estado de inflamación agudo.

En un primer paso, se analiza la correlación de cada uno de los marcadores bioquímicos con los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Como segundo paso en la estrategia de análisis, se clasifican los 230 individuos en dos categorías, dependiendo de si los valores de estos marcadores, todos ellos variables bioquímicas, se presentan o no por encima del valor que corresponde al percentil 75. Posteriormente, se analizan los valores medios de los factores de riesgo clásicos de cada una de las dos categorías (los que tienen valores por debajo y por encima del percentil 75) en las que hemos dividido a la muestra de estudio.

Finalmente, se recurre a técnicas multivariantes (regresión logística), para analizar la mencionada asociación; se emplea este método, donde las variables independientes son categóricas, normalmente dicotómicas, por considerar que la utilización de técnicas multivariantes con las variables independientes medidas de forma cuantitativa, hubiese llevado consigo una subestimación del problema de salud que representan; por ejemplo, el hecho de que un individuo en la determinación de su presión arterial para el estudio sea normal, no significa que no sufra hipertensión arterial, por este motivo todas las variables cuantitativas representantes de FRCV clásicos han sido categorizadas, para llevar a cabo este análisis de resultados.

El análisis con técnicas multivariantes ha sido ajustado por edad, sexo y grupo de individuos al que pertenecen (familiares o sin antecedentes).

4.6.1. Proteína C Reactiva ultrasensible y su asociación con los FRCV clásicos.

En la tabla 60, se observan los coeficientes de correlación del marcador con los FRCV clásicos, destacando coeficientes elevados para niveles de glucosa (R: 0,481), edad (R: 0,340), triglicéridos (R: 0,302) y PAS (R: 0,212), lo cual significa que un aumento de estas variables va acompañado del incremento de PCR ultrasensible; con coeficientes de correlación inferiores a 0,200 se observa el perímetro de cintura (R: 0,184) e IMC (R: 0,142). Para el resto de factores de riesgo clásicos, la asociación con PCR ultrasensible es tan débil que los coeficientes de correlación llegan a ser muy bajos.

Tabla 60. Correlación entre PCR ultrasensible y FRCV clásicos

VARIABLES	R	Variable	R
Edad	0,340 p < 0,001	Colesterol total	0,000 p: 0,994
Perímetro cintura	0,184 p: 0,005	cLDL	0,033 p: 0,618
IMC	0,142 p: 0,031	cHDL	-0,105 p: 0,113
PAS	0,212 p: 0,001	Triglicéridos	0,302 p < 0,001
PAD	0,123 p: 0,062	Creatinina	0,033 p: 0,617
Ácido úrico	0,129 p: 0,050	Glucosa	0,481 p < 0,001

R: Coeficiente de correlación de Pearson p: Significación estadística

En la tabla 61, se describen los valores medios de los FRCV clásicos, en función de las dos categorías en las que se ha dividido a la muestra, según el valor del percentil 75 de PCR ultrasensible, resultando unas diferencias estadísticamente significativas en edad, perímetro de cintura, IMC, PAS, triglicéridos y glucosa, de tal forma que se puede afirmar que los individuos con cifras elevadas de PCR ultrasensible son los que presentan mayor valor de estas variables. Podemos destacar, también, aunque las diferencias encontradas no hayan resultado estadísticamente significativas, cómo el grupo con mayor valor

de PCRhs son los que ofrecen las cifras medias más elevadas de colesterol total, cLDL y el grupo de individuos con menor PCRhs, son los que mayor valor aportan de cHDL.

Tabla 61. Valores de los FRCV clásicos por categorías de PCR ultrasensible

FRCV Clásicos	PCR ultrasensible		p
	PCRhs > 2,1 mg/L M ± DT	PCRhs ≤ 2,1 mg/L M ± DT	
Edad	65,34 ± 11,1	55,3 ± 14,4	< 0,001
Perímetro cintura	102,4 ± 9,6	97,8 ± 14,2	0,011
IMC	28,5 ± 3,2	27,4 ± 5,2	0,059
PAS	133,0 ± 16,3	126,2 ± 15,7	0,007
PAD	71,7 ± 11,3	69,3 ± 9,7	0,152
Colesterol total	198,5 ± 50,4	191,8 ± 36	0,351
cHDL	45,2 ± 16,9	47,8 ± 15,8	0,311
cLDL	123,1 ± 36,1	117,1 ± 32,8	0,265
Triglicéridos	151,6 ± 98,7	107,2 ± 59,4	0,002
Glucosa	139,7 ± 52,9	103,9 ± 28,2	<0,001
Creatinina	0,89 ± 0,23	0,95 ± 0,73	0,386
Ácido úrico	5,50 ± 1,66	5,08 ± 1,40	0,089

M ± DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

Con la finalidad de averiguar qué situaciones personales relacionadas con los FRCV clásicos se asocian a uno de los dos grupos definidos en función del valor de PCR ultrasensible (0: ≤ 2,1 y 1: > 2,1), se crea un modelo de regresión logística, con fines exploratorios; se puede ver en la tabla 62, los valores de OR ajustados por las variables confusoras edad y sexo, igualmente ajustadas por el grupo al que pertenecen los individuos estudiados, tanto las que resultan con significación estadística como las que no. En primer lugar, se puede destacar cómo la probabilidad de pertenecer al grupo de PCR ultrasensible elevado, es casi tres veces superior si formas parte del GFIAM en relación a los que pertenecen al GC, OR: 2,69 (IC 95% 1,276-5,662). Del resto de variables, se puede observar el valor de la OR ajustada que presenta el grupo de diabéticos con relación a los que no lo son, OR: 3,821 (IC 95%1,720-8,488), valor algo superior al que presentan los

individuos dislipémicos, donde la probabilidad de presentar cifras elevadas de PCR ultrasensible es tres veces y medio superior, respecto a los que no sufren este trastorno metabólico. También hemos de destacar, la relación existente entre la obesidad abdominal y el grado de obesidad con la PCR ultrasensible, de forma que padecer estos trastornos supone mayor probabilidad de presentar cifras elevadas de este marcador bioquímico (3,52 y 0,352 veces, respectivamente). Existe también la relación entre PCR ultrasensible con la edad así, por cada año que aumenta esta variable, la probabilidad de presentar cifras elevadas de PCR ultrasensible es de 1,05.

Tabla 62. Regresión Logística: asociación entre las categorías de PCR ultrasensible (0: $\leq 2,1$ y 1: $> 2,1$) y el resto de variables de FRCV clásicos

VARIABLES	B	OR Ajustada	IC 95%	p
Edad	0,056	1,05	1,021 - 1,096	0,002
Hombre	0,268	1,307	0,465 - 3,674	0,612
Diabetes	1,34	3,821	1,720 - 8,488	0,001
HTA	-0,281	0,755	0,339 - 1,680	0,491
Hábito tabáquico	0,032	1,033	0,414 - 2,578	0,945
Creatinina elevada	-0,791	0,453	0,119 - 1,729	0,247
Ácido úrico elevado	0,198	1,219	0,377 - 3,937	0,741
Obesidad	-1,044	0,352	0,139 - 0,891	0,028
Obesidad abdominal	1,120	3,064	1,072 - 8,760	0,037
Dislipemia	1,254	3,505	1,399 - 8,778	0,007
Tener antecedentes	0,989	2,688	1,276 - 5,662	0,009

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: Significación estadística

4.6.2. IL-6 y su asociación con los FRCV clásicos

En el análisis de correlación entre IL-6 y los FRCV clásicos (tabla 63), se puede ver el valor más elevado de los coeficientes de correlación para cHDL (R: -0,226) y significa, que la disminución en las cifras de esta variable va acompañada de un aumento de las de IL-6. El mismo significado pero en sentido contrario, ocurre con la PAS (R: 0,158) y la edad, de forma que un aumento de los valores de cualquiera de ellas implica incremento en los de IL-6. Con el resto de marcadores, la correlación es tan baja, que no llega a ser estadísticamente significativa.

Tabla 63. Correlación entre IL-6 y FRCV clásicos

Variabes	R	Variable	R
Edad	0,177 p: 0,007	Colesterol total	-0,099 p: 0,135
Perímetro cintura	0,109 p: 0,099	cLDL	-0,005 p: 0,944
IMC	0,079 p: 0,235	cHDL	-0,226 p <0,001
PAS	0,158 p: 0,017	Triglicéridos	0,127 p: 0,054
PAD	0,123 p: 0,062	Creatinina	0,0016 p: 0,806
Ácido úrico	0,100 p: 0,131	Glucosa	0,124 p: 0,060

R: Coeficiente de correlación de Pearson p: Significación estadística

En la tabla 64, aparecen los valores medios de los FRCV clásicos para cada categoría en la que dividimos la muestra. Se observa que la diferencia entre las medias son estadísticamente significativas para la edad, perímetro de cintura, IMC, PAS, PAD, cHDL y ácido úrico, de manera que los individuos con cifras de IL-6 por encima de 4,6 pg/ml, son los que mayor valor de todas estas variables presentan y menor valor para cHDL; existen diferencias entre las dos categorías para el resto de variables, pero no llegan a ser estadísticamente significativas aunque, en el caso de los triglicéridos están próximos a la significancia.

Tabla 64. Valores de los FRCV clásicos por categorías de IL-6

FRCV Clásicos	IL-6		p
	IL-6 > 4,6 pg/ml M ± DT	IL-6 ≤ 4,6 pg/ml M ± DT	
Edad	61,52 ± 12,4	56,5 ± 14,7	0,012
Perímetro cintura	103,47 ± 12,1	97,3 ± 13,4	0,001
IMC	29,1 ± 4,4	27,2 ± 4,9	0,005
PAS	134,3 ± 15,4	125,6 ± 15,7	<0,001
PAD	72,3 ± 9,8	68,9 ± 10,2	0,013
Colesterol total	189,5 ± 42,6	195 ± 39,3	0,397
cHDL	42,1 ± 13,1	48,9 ± 16,7	0,001
cLDL	119,2 ± 33,5	118,4 ± 33,9	0,875
Triglicéridos	135,4 ± 95,6	112,4 ± 63,5	0,088
Glucosa	119,6 ± 42,6	110,5 ± 37,7	0,149
Creatinina	0,97 ± 0,31	0,93 ± 0,73	0,509
Ácido úrico	5,65 ± 1,67	5,02 ± 1,37	0,011

M ± DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

En la tabla 65, con el fin de explorar la probabilidad de pertenecer a uno de los dos grupos definidos para IL-6, según las características asociadas a los FRCV, se crea un modelo de regresión logística donde los valores de OR están ajustados por edad, sexo y grupo al que pertenecen los individuos.

Se puede observar el valor de la OR ajustada de los individuos que presentan obesidad abdominal en relación a los que no la tienen, OR: 3,481 (IC 95% 1,300-9,320) de forma, que la probabilidad de tener cifras elevadas de IL-6 es tres veces y medio superior para los que presentan este factor de riesgo. También existe relación con sexo masculino y con la hipertensión, lo que significa que es casi tres veces más probable presentar valores elevados de este marcador bioquímico por ser hombre y 2,097 veces por tener alta la presión arterial.

Como se aprecia en la tabla, es 2,706 veces más probable presentar cifras elevadas de IL-6 si se tienen familiares afectados de cardiopatía isquémica, en relación a los que no comparten estos antecedentes.

Tabla 65. Tabla Regresión Logística: asociación entre las categorías de IL-6 (0: $\leq 4,6$ y 1: $> 4,6$) y el resto de variables de FRCV clásicos

Variabes	B	OR Ajustada	IC 95%	p
Edad	0,002	1,002	0,972 - 1,033	0,906
Hombre	1,006	2,735	1,073 - 6,971	0,035
Diabetes	0,526	1,687	0,762 - 3,734	0,197
HTA	0,740	2,097	0,991 - 4,437	0,063
Hábito tabáquico	0,45	1,625	0,730 - 3,618	0,235
Creatinina elevada	0,017	1,018	0,300 - 3,448	0,978
Ácido úrico elevado	0,768	2,156	0,772 - 6,023	0,143
Obesidad	0,146	1,157	0,510 - 2,625	0,728
Obesidad abdominal	1,247	3,481	1,300 - 9,320	0,013
Dislipemia	-,0272	0,762	0,368 - 1,580	0,465
Tener antecedentes familiares	0,995	2,706	1,351 - 5,421	0,005

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: Significación estadística

4.6.3. Homocisteína y su asociación a FRCV clásicos

En el análisis de correlación entre la homocisteína y los FRCV clásicos (tabla 66) se observa, como ocurría con IL-6, correlación negativa con cHDL, R: -0,171 lo

que significa que la disminución de los niveles de cHDL se acompañan de un aumento de los de este marcador bioquímico. Destacar elevada significancia estadística, con coeficientes de correlación altos y positivos para la edad (R: 0,222), PAS (R: 0,265), PAD (R: 0,220) y ácido úrico (R: 0,369), el aumento de los valores de cualquiera de ellos se acompaña de un aumento de los de Hcy.

Tabla 66. Correlación entre homocisteína y FRCV clásicos

Variabes	R	Variable	R
Edad	0,222 p: 0,001	Colesterol total	0,012 p: 0,856
Perímetro cintura	0,115 p: 0,082	cLDL	0,041 p: 0,534
IMC	0,075 p: 0,256	cHDL	-0,171 p: 0,009
PAS	0,265 p <0,001	Triglicéridos	0,088 p: 0,184
PAD	0,220 p: 0,001	Creatinina	0,128 p = 0,053
Ácido úrico	0,369 p <0,001	Glucosa	0,001 p: 0,993

R: Coeficiente de correlación de Pearson p: Significación estadística

En la siguiente tabla, los FRCV se dividen en dos categorías según el valor del marcador que corresponde al percentil 75 (18,5 $\mu\text{mol/L}$); además, se presentan los valores medios de cada factor de riesgo según las categorías, observándose que las diferencias entre las variables son estadísticamente significativas para la edad, PAS, PAD, creatinina y ácido úrico, de tal manera que cifras elevadas de homocisteína se asocian con mayor valor de estas variables.

Tabla 67. Valores de los FRCV clásicos por categorías de homocisteína

FRCV Clásicos	Homocisteína		p
	Hcy > 18,5 μ mol/L M \pm DT	Hcy \leq 18,5 μ mol/L M \pm DT	
Edad	64,4 \pm 14,2	55,6 \pm 13,6	<0,001
Perímetro cintura	99,7 \pm 10,8	98,7 \pm 14,13	0,555
IMC	27,8 \pm 4,0	27,65 \pm 5,1	0,803
PAS	134,3 \pm 16,7	125,7 \pm 15,3	<0,001
PAD	73,12 \pm 9,8	68,84 \pm 10,1	0,006
Colesterol total	191,7 \pm 40,9	194,1 \pm 39,9	0,695
cHDL	44,6 \pm 14,4	48,0 \pm 16,61	0,132
cLDL	116,7 \pm 32,6	119,3 \pm 34,1	0,610
Triglicéridos	120,7 \pm 65	117,6 \pm 76,6	0,768
Glucosa	115,3 \pm 36,5	112,1 \pm 40,13	0,582
Creatinina	1,05 \pm 0,28	0,90 \pm 0,72	0,028
Ácido úrico	5,96 \pm 1,63	4,92 \pm 1,32	< 0,001

M \pm DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

Cuando se explora la posible asociación entre determinadas situaciones relacionadas con los FRCV y alguno de los grupos en función de los valores de homocisteína (0: \leq 18,5 y 1: $>$ 18,5), se recurre a un modelo multivariante de regresión logística (tabla 68), donde los valores de OR ajustados indican que la probabilidad de presentar valores elevados de homocisteína es 4,49 veces mayor si se tienen cifras elevadas de ácido úrico en relación a los que presenten cifras normales, y 1,047 veces por cada año que aumente la edad, con el resto de variables, analizando la OR ajustada, no se ha encontrado la asociación detectada en el análisis bivariante.

Tabla 68. Tabla Regresión Logística: asociación entre las categorías de homocisteína (0: $\leq 18,5$ y 1: $> 18,5$) y el resto de variables de FRCV clásicos

Variabes	B	OR Ajustada	IC 95%	p
Edad	0,046	1,047	1,015 - 1,080	0,003
Hombre	0,406	1,501	0,619 - 3,642	0,369
Diabetes	0,010	1,010	0,460 - 2,219	0,980
HTA	0,059	1,061	0,502 - 2,242	0,877
Hábito tabáquico	0,066	1,068	0,473 - 2,411	0,874
Creatinina elevada	-0,152	0,859	0,263 - 2,805	0,801
Ácido úrico elevado	1,502	4,49	1,607 - 12,552	0,004
Obesidad	0,020	1,20	0,437 - 2,380	0,963
Obesidad abdominal	-0,291	0,747	0,301 - 1,857	0,531
Dislipemia	0,039	1,040	0,505 - 2,143	0,915
Tener antecedentes familiares	0,493	1,637	0,833 - 3,215	0,152

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: Significación estadística

4.6.4. Anticuerpos anti-LDL oxidada y su asociación con FRCV clásicos

En el análisis de correlación de este marcador de oxidación con los factores clásicos (tabla 69), ac-LDL oxidada únicamente se correlaciona con la variable cLDL de forma positiva (R: 0,138), con lo que el aumento de cLDL implica un incremento de los valores del marcador. En el caso de los triglicéridos, existe una correlación positiva, pero no significativa, aunque el valor de p: 0,074 llega a rozarla.

Tabla 69. Correlación entre los anticuerpos anti-LDL oxidada y FRCV clásicos

Variable	R	Variable	R
Edad	0,076 p: 0,250	Colesterol	0,122 p: 0,066
Perímetro cintura	0,025 p: 0,706	cLDL	0,138 p: 0,036
IMC	0,015 p: 0,821	cHDL	-0,035 p: 0,603
PAS	0,039 p: 0,558	Triglicéridos	0,118 p: 0,074
PAD	0,091 p: 0,170	Creatinina	0,006 p: 0,934
Ácido úrico	0,107 p: 0,105	Glucosa	-0,058 p: 0,378

R: Coeficiente de correlación de Pearson p: Significación estadística

En la tabla 70, se presentan los valores medios de los FRCV clásicos en función de las categorías establecidas según el valor de ac-LDL oxidada que corresponde al percentil 75 (32,4 UI/L); aunque existen diferencias entre muchos valores medios de cada categoría, sólo alcanza la significación estadística la diferencia para las cifras de colesterol total, y rozando la significancia triglicéridos, de forma que los individuos con ac-LDL oxidada elevados son los que presentan mayor valor para estas dos variables.

Tabla 70. Valores de los FRCV clásicos por categorías de ac-LDL oxidada

FRCV Clásicos	Ac-LDL oxidada		p
	Ac-LDL _{ox} > 32,4 UI/L M ± DT	Ac-LDL _{ox} ≤ 32,4 UI/L M ± DT	
Edad	56,9 ± 13,7	58,1 ± 14,5	0,605
Perímetro cintura	98,3 ± 14,2	99,1 ± 13,1	0,726
IMC	27,2 ± 4,5	27,9 ± 4,9	0,336
PAS	126,7 ± 16,9	128,3 ± 15,8	0,531
PAD	70,3 ± 9,8	69,8 ± 10,3	0,764
Colesterol total	203,9 ± 44,4	189,9 ± 38,0	0,034
cHDL	47,9 ± 16,4	46,8 ± 16,1	0,676
cLDL	125,9 ± 36,3	116,2 ± 32,5	0,051
Triglicéridos	138,2 ± 100,3	111,74 ± 61,2	0,062
Glucosa	111,62 ± 39,2	113,37 ± 39,3	0,770
Creatinina	0,896 ± 0,21	0,95 ± 0,74	0,376
Ácido úrico	5,3 ± 1,7	5,1 ± 1,3	0,687

M ± DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

En el modelo de regresión logística creado, tabla 71, los únicos FRCV clásicos que se asocian de forma significativa a alguno de los grupos definidos para ac-LDL oxidada en función de sus valores (0: ≤ 32,4 y 1: > 32,4), son el ácido úrico y la dislipemia, de forma que la probabilidad de presentar cifras elevadas de este marcador de oxidación es el doble en dislipémicos, en relación a los que no lo son, y de casi tres veces, si se tiene el ácido úrico elevado.

Tabla 71. Regresión Logística: asociación entre las categorías de ac-LDL oxidada (0: $\leq 32,4$ y 1: $> 32,4$) y el resto de variables de FRCV clásicos

Variabes	B	OR Ajustada	IC 95%	p
Edad	0,000	1,000	0,972 - 1,030	0,977
Hombre	-0,631	0,532	0,225 - 1,257	0,150
Diabetes	-0,218	0,805	0,352 - 1,841	0,607
HTA	0,155	1,168	0,544 - 2,509	0,691
Hábito tabáquico	0,504	1,655	0,786 - 3,484	0,185
Creatinina elevada	-0,850	0,427	0,102 - 1,798	0,246
Ácido úrico elevado	1,029	2,800	0,985 - 7,960	0,053
Obesidad	-0,407	0,666	0,280 - 1,582	0,357
Obesidad abdominal	-0,321	0,725	0,312 - 1,684	0,455
Dislipemia	0,729	2,073	1,003 - 4,286	0,049
Tener antecedentes familiares	-1,525	1,404	0,745 - 2,646	0,294

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: Significación estadística

4.6.5. Mieloperoxidasa y su asociación a FRCV clásicos

En la tabla 72 se puede observar, que de todos los FRCV clásicos incluidos en el análisis, sólo existe una correlación con significación estadística, positiva y débil, entre la variable MPO y cLDL, lo que indica que el incremento de los

valores de esta última, lleva asociado aumento en los de mieloperoxidasa. Los valores de correlación restantes son todos ellos muy débiles, tanto los positivos como los negativos.

Tabla 72. Correlación entre MPO y FRCV clásicos

Variable	R	Variable	R
Edad	0,051 p: 0,441	Colesterol total	0,086 p: 0,193
Perímetro cintura	-0,032 p: 0,632	cLDL	0,136 p: 0,040
IMC	-0,036 p: 0,586	cHDL	-0,108 p: 0,102
PAS	-0,078 p: 0,241	Triglicéridos	0,109 p: 0,098
PAD	0,044 p: 0,507	Creatinina	0,0210 p: 0,748
Ácido úrico	0,052 p: 0,435	Glucosa	0,026 p: 0,698

R: Coeficiente de correlación de Pearson p: Significación estadística

Cuando se comparan los valores medios de los FRCV clásicos en cada una de las categorías creadas, en función del valor de MPO que corresponde al percentil 75 (1,48 UI/L), se observan diferencias significativas entre las categorías para las variables PAS, cHDL y cLDL, de manera que cifras altas de MPO están asociadas con valores elevados de PAS y cLDL y valores bajos de cHDL. Tabla 73.

Tabla 73. Valores de los FRCV clásicos por categorías de MPO

FRCV Clásicos	Mieloperoxidasa		p
	MPO > 1,48 UI/L M ± DT	MPO ≤ 1,48 UI/L M ± DT	
Edad	57,5 ± 13,8	57,9 ± 14,5	0,832
Perímetro cintura	97,6 ± 15,3	99,4 ± 12,6	0,433
IMC	27,5 ± 5,21	27,7 ± 4,70	0,800
PAS	124,8 ± 13,7	128,9 ± 16,7	0,060
PAD	69,78 ± 9,5	70,1 ± 10,4	0,874
Colesterol total	201,6 ± 41,8	190,8 ± 39,3	0,088
cHDL	44,2 ± 11,5	48,1 ± 17,3	0,049
cLDL	128,8 ± 36,7	115,2 ± 32	0,014
Triglicéridos	136,1 ± 97,3	112,4 ± 63,1	0,087
Glucosa	108,5 ± 31,5	114,4 ± 41,4	0,254
Creatinina	1,05 ± 1,20	0,9 ± 0,25	0,339
Ácido úrico	5,33 ± 1,57	5,13 ± 1,44	0,390

M ± DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

En la tabla 74, se puede ver que la probabilidad de presentar cifras elevadas de MPO, es casi tres veces superior si se forma parte del grupo de familiares en relación a los que no presentan este antecedente, OR: 2,737 (IC 95% 1,42-5,267). Para el resto de FRCV clásicos, no existe asociación a ninguna de las categorías del marcador bioquímico.

Tabla 74. Regresión logística: asociación entre las categorías de MPO (0: $\leq 1,48$ y 1: $> 1,48$) y el resto de variables de FRCV clásicos

VARIABLES	B	OR Ajustada	IC 95%	p
Edad	0,019	1,020	0,991 - 1,049	0,182
Hombre	-0,313	0,731	0,317 - 1,689	0,464
Diabetes	-0,642	0,526	0,221 - 1,253	0,147
HTA	-0,338	0,713	0,330 - 1,541	0,390
Hábito tabáquico	-0,333	1,395	0,661 - 2,943	0,382
Creatinina elevada	-0,392	0,676	0,187 - 2,436	0,549
Ácido úrico elevado	0,497	1,643	0,567 - 4,761	0,360
Obesidad	0,408	1,504	0,638 - 3,545	0,351
Obesidad abdominal	-0,545	0,580	0,247 - 1,358	0,209
Dislipemia	-0,199	0,820	0,417 - 1,610	0,564
Tener antecedentes	1,007	2,737	1,42 - 5,267	0,003

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: Significación estadística

4.6.6. FvW y su asociación a los FRCV clásicos

En el análisis de correlación mostrado en la tabla 75, se puede observar que el coeficiente más elevado corresponde a la edad (R: 0,272), de forma que un aumento de los años se acompaña del incremento de los valores de FvW; coeficientes de correlación positivos pero inferiores a 0,200 se observan para PAS, PAD y glucosa, y con el mismo significado pero en sentido contrario (correlación negativa) para la variable cHDL (R: -0,150), en este caso, la disminución en las cifras de este parámetro lipídico se acompaña del aumento de FvW.

Tabla 75. Correlación entre FvW y FRCV clásicos

Variable	R	Variable	R
Edad	0,272 p < 0,001	Colesterol total	-0,109 p: 0,099
Perímetro cintura	0,094 p: 0,154	cLDL	-0,057 p: 0,386
IMC	0,058 p: 0,240	cHDL	-0,150 p: 0,023
PAS	0,187 p: 0,004	Triglicéridos	0,039 p: 0,558
PAD	0,172 p: 0,009	Creatinina	0,110 p: 0,097
Ácido úrico	0,073 p: 0,269	Glucosa	0,180 p: 0,006

R: Coeficiente de correlación de Pearson p: Significación estadística

Si se comparan los valores medios de los FRCV clásicos entre las dos categorías en las que se divide la muestra, en función del valor del percentil 75 (135,8%), se observan diferencias estadísticamente significativas para la edad, PAS, PAD, creatinina y cHDL de forma, que los individuos con cifras elevadas de FvW son los que mayor valor de estas variables presentan, a excepción de cHDL que presentan menor valor. Tabla 76.

Tabla 76. Valores de los FRCV clásicos por categorías de FvW

FRCV Clásicos	Factor von Willebrand		p
	FvW > 135,8% M ± DT	FvW ≤ 135,8% M ± DT	
Edad	67,7 ± 12,2	54,5 ± 13,4	<0,001
Perímetro cintura	100,9 ± 14,4	98,3 ± 12,9	0,226
IMC	28,3 ± 5,6	27,5 ± 4,5	0,316
PAS	133,6 ± 16,1	126 ± 15,7	0,002
PAD	73,2 ± 10,4	68,8 ± 9,9	0,007
Colesterol total	16,5 ± 42,5	195,9 ± 39,1	0,143
cHDL	43,5 ± 18,5	48,4 ± 15,1	0,071
cLDL	112,9 ± 31,1	120,6 ± 34,4	0,117
Triglicéridos	121,4 ± 63,7	117,4 ± 77	0,695
Glucosa	122,3 ± 51,3	109, ± 33,8	0,085
Creatinina	1,2 ± 1,2	0,85 ± 0,20	0,054
Ácido úrico	5,44 ± 1,52	5,1 ± 1,45	0,129

M ± DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

En el modelo de regresión logística que aparece en la tabla 77, destaca la relación que existe entre la edad y el FvW, de forma que por cada año que aumenta, la probabilidad de presentar cifras elevadas de FvW es de 1,066 (OR ajustada). Para el resto de variables, sólo creatinina se alcanza un valor de p que roza la significación (0,087), de forma que la probabilidad de pertenecer al grupo de FvW elevado es 2,26 veces, en los que tienen cifras altas para ella, en relación a los que la tienen normal.

Tabla 77. Regresión Logística: asociación entre las categorías de FvW (0: $\leq 135,8$ y 1: $> 135,8$) y el resto de variables de FRCV clásicos

Variabes	B	OR Ajustada	IC 95%	p
Edad	0.064	1.066	1,031 - 1,103	<0,001
Hombre	-0.172	0,842	0,325 - 2,183	0,724
Diabetes	0.410	1,506	0,687 - 3,301	0,306
HTA	0.436	1,546	0,727 - 3,289	0,258
Hábito tabáquico	0.662	1,939	0,801 - 4,692	0,142
Creatinina elevada	1.039	2,26	0,861 - 9,282	0,087
Ácido úrico elevado	0.039	1,040	0,335 - 3,224	0,946
Obesidad	-0.184	0,832	0,348 - 1,987	0,679
Obesidad abdominal	-0.52	0,949	0,363 - 2,484	0,916
Dislipemia	-0.2886	0,751	0,350 - 1,610	0,462
Tener antecedentes	-0.100	0,904	0,448 - 1,824	0,779

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: Significación estadística

4.6.7. Fibrinógeno y su asociación a los FRCV clásicos

En el estudio de correlación entre el fibrinógeno y los FRCV clásicos (tabla 78), destaca un coeficiente de correlación positivo y elevado para la edad (R: 0,339) y con valores inferiores, para perímetro de cintura, IMC, PAS, PAD y ácido úrico, lo que significa que el aumento de las cifras de fibrinógeno lleva asociado un incremento de los valores de todas estas variables. Además, se observa correlación elevada y negativa para el colesterol (R: -0,240) y cHDL (R: -0,276), de forma que la disminución de cualquiera de ellas se asocia al incremento en las cifras de fibrinógeno.

Tabla 78. Correlación fibrinógeno y FRCV clásicos

Variabes	R	Variable	R
Edad	0,339 p <0,001	Colesterol total	-0,240 p <0,001
Perímetro cintura	0,183 p: 0,005	cLDL	-0,115 p: 0,082
IMC	0,147 p: 0,026	cHDL	-0,276 p <0,001
PAS	0,140 p: 0,034	Triglicéridos	-0,081 p: 0,222
PAD	0,137 p: 0,038	Creatinina	-0,008 p: 0,907
Ácido úrico	0,191 p: 0,004	Glucosa	0,092 p: 0,165

R: Coeficiente de correlación de Pearson p: Significación estadística

Cuando se analizan los valores medios de los FRCV clásicos para cada una de las dos categorías en las que se divide la muestra, en función del valor del percentil 75 (413 mg/dl), como indica la tabla 79, se observan diferencias estadísticamente significativas para la edad, perímetro de cintura, IMC, PAS, PAD, ácido úrico y cHDL. Esto quiere decir, que los individuos con cifras elevadas de fibrinógeno, son los que presentan mayor valor de estas variables, excepto para cHDL, para el que presenta menor valor.

Tabla 79. Valores de los FRCV clásicos por categorías de fibrinógeno

FRCV Clásicos	Fibrinógeno		p
	Fbg > 413 mg/dl M ± DT	Fbg ≤ 413 mg/dl M ± DT	
Edad	66,2 ± 12,3	54,8 ± 13,8	<0,001
Perímetro cintura	103,5 ± 13,3	97,3 ± 13	0,003
IMC	29,1 ± 5,3	27,2 ± 4,6	0,012
PAS	132,3 ± 16,7	126,3 ± 15,6	0,018
PAD	72,9 ± 9,6	68,9 ± 10,2	0,008
Colesterol total	186,8 ± 39,7	195,9 ± 40,1	0,132
cHDL	42,6 ± 16	48,7 ± 15,9	0,012
cLDL	116,5 ± 33,2	119,4 ± 34	0,567
Glucosa	120 ± 41,1	110,4 ± 38,3	0,117
Creatinina	0,97 ± 0,3	0,93 ± 0,72	0,574
Ácido úrico	5,63 ± 1,7	5,03 ± 1,35	0,016

M ± DT: Media y desviación típica p: Significación estadística

En el modelo de regresión logística creado, tabla 80, sólo destacar la relación estadísticamente significativa entre fibrinógeno y edad, así, por cada año que aumenta ésta, la probabilidad de presentar cifras elevadas de fibrinógeno es de 1,065. El resto de variables no presentan una relación significativa con este marcador de daño subclínico, a excepción del ácido úrico que roza esa significación (p: 0,079), de manera que la probabilidad de presentar cifras elevadas de fibrinógeno es casi 2,5 veces superior si las de ácido úrico lo son.

Tabla 80. Regresión Logística: asociación entre las categorías de fibrinógeno (0: \leq 413 mg/dl y 1: $>$ 413 mg/dl) y el resto de variables de FRCV clásicos

Variabes	B	OR Ajustada	IC 95%	P
Edad	0,063	1,065	1,032 -1,099	<0,001
Hombre	-0,554	0,575	0,228 -1,448	0,240
Diabetes	-0,207	0,813	0,372 -1,777	0,604
HTA	-0,033	0,967	0,463 -2,020	0,929
Hábito tabáquico	0,619	1,857	0,789 - 4,368	0,156
Creatinina elevada	0,210	1,234	0,385 -3,950	0,723
Ácido úrico elevado	0,907	2,477	0,782 -7,035	0,079
Obesidad	0,407	1,503	0,671-3.366	0,322
Obesidad abdominal	0,141	1,151	0,465 -2,850	0,761
Dislipemia	-0,257	0,774	0,376 -1,591	0,486
Tener antecedentes familiares	-0,256	0,774	0,395 -1,515	0,455

B: Coeficiente de regresión OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza p: Significación estadística

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son una de las primeras causas de mortalidad en España y, en general, en todos los países industrializados. Debido a ello y al impacto que producen sobre la salud de la población, actualmente suponen uno de los principales problemas sanitarios.

El conocimiento de los principales factores que favorecen el desarrollo de estas enfermedades, junto con la medición de marcadores de daño subclínico⁽³⁸³⁾ (inflamatorios, oxidativos, trombogénicos, etc.), resultado de la acción de los mismos, permiten valorar, predecir y prevenir el riesgo de padecerlas. Aunque diferentes autores⁽³⁸⁴⁾ señalan que la enfermedad coronaria podría ocurrir hasta en un 50% de los casos en ausencia de estos FRCV, estudios más recientes demuestran que éstos siguen siendo de gran importancia^(385, 386).

Cuando se plantea este estudio, inicialmente el interés se dirigió al análisis del factor de riesgo "tener antecedentes de infarto de miocardio en padres o hermanos", sugerido por diferentes trabajos^(19, 30, 387). Aunque esta agregación familiar podría apuntar a un componente genético, también se piensa que puede estar relacionada con factores ambientales y estilos de vida, que son comunes y de alguna forma "se heredan" en el contexto familiar⁽³⁸⁸⁾.

Como es sabido, todas las ECV, a excepción de los casos producidos por alteraciones genéticas, tienen como origen fisiopatológico común, un proceso iniciado y desarrollado durante años por efecto de los factores de riesgo clásicos, la aterosclerosis; se considera como un proceso inflamatorio, asociado a mecanismos oxidativos y trombogénicos, en respuesta a estos factores, y que va acompañado de la producción y liberación de moléculas al torrente circulatorio, que informan sobre la lesión vascular latente subclínica producida^(130, 131, 143).

Según lo anterior, y continuando con el planteamiento del estudio, se llegó a considerar la posibilidad de que, en familiares de individuos afectados de cardiopatía isquémica, compartir estilos de vida, puede traer como consecuencia compartir factores de riesgo, desarrollando por tanto, un proceso aterosclerótico subclínico a lo largo de los años, que podría llegar a detectarse y evaluarse, con

ayuda de las moléculas que se liberan durante el desarrollo del mismo.

De esta manera, analizar los factores de riesgo clásicos y los marcadores de daño subclínico, en un grupo de familiares consanguíneos de individuos infartados, nos permitirá no sólo evaluar la agregación familiar, sino detectar y estratificar el proceso inflamatorio subclínico subyacente.

Debido a la elevada prevalencia de los factores de riesgo en la población, su importante relación con la enfermedad cardiovascular, y teniendo en cuenta que uno de los objetivos de este estudio ha sido describirlos, se analizan en pacientes con infarto agudo de miocardio, en familiares de primer y segundo grado de éstos y, en un grupo sin antecedentes personales ni familiares de esta patología.

Factores de riesgo y marcadores bioquímicos clásicos en el grupo de infartados

En nuestro trabajo, este grupo de pacientes presenta una distribución por sexo 3,8:1 (79,1% hombres y 20,9% mujeres), similar a la encontrada en otros estudios ^(389, 390), donde oscila entre 3 y 4 a 1. Igualmente, algunos autores ^(384, 385) han constatado el hecho de que el infarto se presenta en la población masculina, aproximadamente, una década antes que en la femenina, situación similar a la observada en este estudio, donde la edad media en hombres es de $63,2 \pm 12,7$ años y en mujeres de $72,8 \pm 9,7$.

En relación a la distribución de los factores de riesgo “sedentarismo” y “exceso de peso”, son los de mayor prevalencia, con un 83,5% y un 81,7%, respectivamente, coincidiendo con los datos encontrados en otros trabajos ^(36, 390). Ambos aumentan con la edad y están fuertemente asociados con el riesgo de enfermedad coronaria, presentando elevada prevalencia en la población española ^(36, 391); sin embargo, si comparamos estos factores con los ofrecidos por otros autores ^(35, 36, 391), para individuos sin esta patología con similar distribución de edad y sexo, las frecuencias en el grupo de enfermos estudiado llegan a ser algo superiores.

La dislipemia es el factor de riesgo que sigue en prevalencia a los anteriores con un 73,1%. En relación a la hipercolesterolemia, se observa una frecuencia del 65,2%, superior a la encontrada por otros autores en población infartada ^(36, 390),

donde oscila entre un 39,2-40,2%; esta diferencia se justifica teniendo en cuenta que los criterios de clasificación ⁽⁸⁸⁾ para este marcador bioquímico son diferentes (colesterol ≥ 240 mg/dl), y en nuestro caso (colesterol ≥ 200 mg/dl), menos restrictivos. En relación a la población sin esta patología, la prevalencia para este factor en función de los estudios y criterios considerados ^(35, 392), oscila entre el 30-68,5%, con lo que se puede observar que se trata de un factor frecuente tanto en la población sin patología cardíaca como en enfermos.

La hipertensión arterial es otro factor de riesgo que presenta una elevada frecuencia (66,9%) en este grupo, en relación a la registrada para este tipo de enfermos en otros estudios ^(36, 390) donde se alcanza hasta un 46%; la diferencia de frecuencia respecto a la encontrada en nuestro medio, podría explicarse porque en estos trabajos no se incluyen, en el criterio clasificatorio de hipertensos, a aquéllos que están tomando tratamiento antihipertensivo. Según diferentes trabajos, para la población general, la prevalencia de este factor de riesgo estaría alrededor del 34% ^(35, 390), y para edades avanzadas puede alcanzar hasta un 67% ^(73, 393); si consideramos que la media de edad de nuestro grupo está en torno a los 65 años, y que algo más del 60% la supera, la prevalencia de hipertensión podría estar más asociada con la edad, que con el hecho en sí de sufrir un infarto.

Al analizar cuantitativamente los valores de presión arterial en infartados, llama la atención el valor medio de presión arterial sistólica ($134,3 \pm 17,7$ mm de Hg) y diastólica ($73,8 \pm 9,5$ mm de Hg), ambas poco elevadas, lo que contrasta con el alto porcentaje de hipertensos encontrados en este grupo; esto puede explicarse porque los enfermos que han participado en el estudio, están ingresados y sujetos a tratamiento antihipertensivo, resultando muy difícil encontrar un paciente hipertenso, tras ingreso por haber sufrido un infarto de miocardio.

El tabaquismo resulta ser también un factor de riesgo con elevada prevalencia en estos pacientes, estando presente en un 64,3% de los individuos, y superior a la presentada por otros trabajos ^(389, 390) donde llega a alcanzar el 44%. La diferencia en estos porcentajes puede deberse a los distintos criterios definitorios de fumadores y no fumadores, ya que en nuestro caso utilizamos uno poco restrictivo (declarar que fuma aunque no sea diariamente), en relación a los utilizados por otros autores (consumo diario de tabaco). En cualquiera de los casos, la prevalencia es alta en relación a la registrada para la población sin eventos cardíacos ^(36, 386), en ese mismo rango de edades y género.

La diabetes es una enfermedad claramente relacionada con el RCV y asociada, sobre todo la tipo 2, a otros factores de riesgo como la obesidad y el sobrepeso. Debemos destacar su elevada prevalencia en los infartados de nuestro estudio (54,8%), muy superior a la encontrada por otros autores ^(36, 389, 390), donde llega hasta un 29,4% en los enfermos coronarios. El dato por el que clasificamos como diabéticos, a más de la mitad de los enfermos participantes, viene recogido en la historia clínica, lo que indica que estaban ya diagnosticados cuando sufrieron el infarto; en ningún momento se utiliza la medición de glucemia como criterio diagnóstico, debido a que la sueroterapia administrada durante el ingreso eleva su valor significativamente. En población de igual edad y sexo, su prevalencia, en ausencia de enfermedad cardíaca ^(36, 386), está entre 9-12% (11% en Murcia ⁽³⁹⁵⁾), muy por debajo de la registrada en infartados, lo que podía explicar la importante asociación entre diabetes y enfermedad cardiovascular ^(76, 77).

En el perfil lipídico de estos enfermos, tenemos en cuenta los criterios que definen la dislipemia ⁽⁸⁸⁾, se observan valores medios normales para las variables colesterol, cLDL y triglicéridos, aunque bajos para cHDL; esto contrasta con la elevada frecuencia de dislipémicos (73,1%), lo que sugiere, que un alto porcentaje de estos pacientes están bajo tratamiento hipolipemiente, que modifica el colesterol total y cLDL, afectando menos a los triglicéridos y apenas al cHDL.

El hábito enólico no forma parte de los factores mayores de riesgo cardiovascular; no obstante, se observa que un 45% de estos enfermos lo presenta, cifra que nos parece destacable aunque no podemos contrastarla con otros estudios.

En resumen, destacamos la elevada prevalencia de los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de ECV, en este grupo de individuos, estando muy por encima de la registrada en la población general ^(35, 386, 391).

Factores de riesgo y marcadores bioquímicos clásicos en los grupos de familiares y sin antecedentes

La cardiopatía isquémica es una enfermedad que se caracteriza por diferentes formas de presentación clínica y una etiopatogenia compleja, en la que pueden intervenir factores intrínsecos, cuyo efecto estaría modulado por otros de

tipo ambiental como dieta, tabaco, actividad física, etc.

En este apartado, se analizan factores de riesgo y marcadores bioquímicos, en familiares consanguíneos de pacientes infartados y en individuos sin antecedentes personales, ni familiares con esta patología, con el fin de intentar encontrar diferencias que pudieran atribuir al componente familiar, una mayor probabilidad de desarrollo subclínico de aterogénesis y padecimiento futuro de enfermedad cardiovascular.

Entre los factores de riesgo mayores, la frecuencia de diabetes no ofrece diferencias de prevalencia entre estos grupos (26,1% en cada uno), superando la registrada en otros estudios españoles ^(35, 386, 395, 397, 398) para la población general, en los que se encuentra entre el 10-12%, siendo algo superior para los mayores de 65 años ^(385, 395).

El estudio ERICE ⁽³⁸⁶⁾ muestra las diferencias por áreas geográficas en la prevalencia de los distintos factores de riesgo; en el caso de diabetes, la zona mediterránea destaca por los índices más altos, con valores medios de glucosa superiores a otras zonas analizadas; además, señala el elevado porcentaje de glucemia basal alterada (estados prediabéticos), en la población masculina mayor de 45 años de esta zona. Si se tiene en cuenta que la prevalencia de diabetes aumenta progresivamente con la edad ⁽³⁸⁵⁾ y tiende a ser elevada, según el estudio anterior, en este área geográfica, los resultados para nuestros grupos de estudio, y las diferencias con los valores en otros trabajos, pueden explicarse por estas razones.

Se observa diferencia de prevalencia para el factor tabaquismo entre el GFIAM (41,7%) y el GC (30,4%), aunque no hayan resultado significativas estadísticamente. Según diferentes trabajos ^(35, 386, 390, 395) este factor afecta aproximadamente al 29-33% de la población general, con diferente distribución en función de la edad y sexo ^(385, 395), tendiendo a disminuir con los años y sobre todo en las mujeres. En función de lo anterior, la prevalencia del grupo sin antecedentes familiares, sería similar a la registrada para la población general para ese intervalo de edad, mientras que la del grupo de familiares, estaría ligeramente aumentada.

A raíz de nuestros datos, el sedentarismo aparece con frecuencia similar en ambos grupos. Teniendo en cuenta que la realización de actividad física es difícil

de medir y evaluar, disminuye con la edad y no existe homogeneidad en las definiciones, se comprende la dificultad de comparar los resultados obtenidos con los de otros estudios; no obstante, nuestros datos se corresponden con los descritos por otros autores ⁽³⁹⁹⁾, en el sentido de que, aproximadamente, la mitad de la población declara no realizar ejercicio.

El sobrepeso y la obesidad presentan diferencias entre el GFIAM (74%) y el GC (64%), no llegando a ser significativas. Estas frecuencias se corresponden con la media española, según el estudio ENRICA ⁽³⁹¹⁾, situada en torno al 50-70%; además, hay que considerar que estos factores de riesgo, en la Región de Murcia, presentan una de las prevalencias más elevadas ^(39, 399) (64%) respecto a la media española.

En relación al factor de riesgo hipertensión arterial, no ofrece diferencias entre los grupos anteriores (37,4% vs 39,2%), estando en torno a la media registrada en nuestra región ⁽³⁹⁵⁾ para la población adulta (34,5%); tampoco aparecen diferencias cuando se realiza el estudio cuantitativo de la presión arterial sistólica y diastólica.

Es llamativa la diferencia porcentual para la dislipemia entre estos grupos, 71,3% y 60% para los familiares y sin antecedentes, respectivamente, siendo muy similar la del primero a la presentada por los infartados (73,1%). También se observan diferencias en relación a la hipercolesterolemia, 63,5% y 57,4%, siendo la prevalencia de familiares parecida a la obtenida en enfermos (65,2%). Las cifras de hipercolesterolemia, son similares a las obtenidas por otros estudios ⁽³⁵⁾, en los que presentan una frecuencia entre el 50-69%, para ese mismo criterio de clasificación ⁽³⁶⁵⁾.

En el análisis cuantitativo del metabolismo lipídico, el valor medio de colesterol total, cLDL y triglicéridos, es superior en el grupo de familiares respecto a los que carecen de antecedentes, siendo significativas las diferencias para los dos últimos, mientras que en el caso del cHDL, el valor es inferior. Estos resultados son compatibles con la frecuencia de dislipemia para estos grupos, comentada en el párrafo anterior.

No se observan diferencias en la frecuencia de hábito enólico y cifras de ácido úrico, entre estos dos grupos de estudio.

En el caso de la obesidad abdominal como variable cualitativa, la frecuencia

es discretamente superior en el GFIAM (60,9%) en relación al GC (55,7%); el resultado sigue la misma tendencia en el análisis cuantitativo, ya que se observan valores ligeramente superiores, tanto en hombres como en mujeres, para los familiares. En ambos grupos, la prevalencia de esta obesidad coincide con la presentada por la población adulta ⁽³⁸⁶⁾, que oscila entre un 44-62%.

Los resultados del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, según las diferentes escalas (Framingham, SCORE y REGICOR) son similares para ambos colectivos; en el caso de la primera, apenas se aprecian diferencias entre el grupo de familiares y sin antecedentes (12,6 vs 11,6), siendo muy similar el resultado para la escala REGICOR (5,3 vs 4,4); en el caso de SCORE, aunque sus características son algo distintas a las presentadas por las otras dos, tampoco la distribución de riesgo ofrece diferencias entre los grupos (1,9 vs 2,2). Sin embargo, tanto para familiares como para sin antecedentes, y para cualquiera de las escalas, se observan diferencias significativas en el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular entre hombres y mujeres, siendo siempre inferior para éstas.

Cuando se analizan en conjunto todos estos resultados, se observa que los grupos recogidos, aunque homogéneos en cuanto a número de individuos, edad y sexo, presentan discretas diferencias en la frecuencia, para factores de riesgo como tabaquismo, sobrepeso y obesidad, hipercolesterolemia, cHDL, triglicéridos y cLDL, que no llegan a ser significativas a excepción de estos dos últimos, pero que tienden a ser inferiores en el grupo de sin antecedentes, respecto a los familiares de pacientes infartados. Encontrar significación entre las diferencias de prevalencia, quizás podría conseguirse aumentando el número de individuos de cada grupo; aún así, la tendencia que se aprecia, puede apoyar la hipótesis que planteábamos anteriormente, en la que además de existir un componente genético entre familiares, se comparten o “heredan” hábitos, estilos de vida, etc., que se ponen de manifiesto por la presencia de estos factores de riesgo.

Para intentar dar respuesta a algunos de los objetivos propuestos en este trabajo, nos hemos basado en la existencia de relación entre factores de riesgo clásicos y marcadores bioquímicos de daño subclínico, recogida en la literatura ^(400, 401). No obstante, para aproximarnos más a la hipótesis planteada, se realiza un análisis de esta relación con los datos que hemos obtenido de los grupos de familiares y sin antecedentes.

Relaciones entre los factores de riesgo clásicos y los marcadores bioquímicos de daño subclínico

En el análisis de los factores de riesgo y los marcadores inflamatorios (PCR ultrasensible e IL-6), se observa que ambos se asocian fuertemente a la edad, igual que describen otros autores ^(402, 403), incluso después del ajuste con otros factores de riesgo. Ambos marcadores se correlacionan con variables como IMC y perímetro de cintura, estableciéndose una asociación significativa entre sus valores elevados y estas variables, que definen la obesidad. Es más, cuando se realiza el ajuste con los factores de riesgo confusores, en el análisis de regresión logística, PCR ultrasensible mantiene asociación significativa con la obesidad y el aumento de grasa abdominal, e IL-6 sólo con esta última. Estas asociaciones, son recogidas por diferentes estudios ^(404, 405) en los que tanto la obesidad, como la acumulación de grasa abdominal, se describen como procesos inflamatorios relacionados con la génesis de la aterosclerosis ^(406, 408).

En el caso de PCR ultrasensible, un estudio en niños ⁽⁴⁰⁹⁾ sobre su relación con diferentes variables de riesgo, entre ellas las del metabolismo lipídico, mostraba la ausencia de asociación entre este marcador y la dislipemia; la explicación a esta falta de asociación en niños, pero su existencia en adultos, podría significar que la relación entre estas variables es posible que comience en edades más avanzadas, donde es más probable la existencia de mayor inflamación. Por el contrario, el sobrepeso-obesidad y perímetro de cintura presentaban relación, en niños, con la PCR ultrasensible lo que lleva a pensar en la existencia de un proceso proinflamatorio, descrito además por otros autores ^(410, 411), muy asociado a la obesidad desde edades tempranas.

En ese sentido, se ha comprobado por varios trabajos ^(412, 413), que el ejercicio y la pérdida de peso provocan una disminución importante tanto en la grasa corporal, como en los niveles de PCR ultrasensible. Además, la disminución en las cifras de esta molécula, tras la dieta y el ejercicio, se asoció con cambios favorables en la adiposidad abdominal y el metabolismo lipídico ⁽⁴¹³⁾.

En el caso de IL-6, diferentes autores ⁽⁴¹⁴⁾ describen que este marcador de inflamación es producido tanto por macrófagos, fibroblastos, células endoteliales como por adipocitos, llegando a contribuir estos últimos con un 30% de los

niveles circulantes y, siendo la aportación en la grasa abdominal, más alta que en la subcutánea ⁽⁴¹⁵⁾. Investigaciones llevadas a cabo en humanos, muestran que los niveles de IL-6 pueden aparecer elevados en el sobrepeso-obesidad y se correlacionan con medidas de adiposidad como la circunferencia de cintura y el IMC ⁽⁴¹⁶⁾.

En conjunto, las condiciones generadas por el aumento de estos marcadores inflamatorios, favorecen el daño vascular ^(417, 418) y la disfunción endotelial ^(418, 419), lo que permite el desarrollo del proceso aterosclerótico.

En los datos de este trabajo, se encuentra correlación entre las cifras de triglicéridos y el marcador PCR ultrasensible, siendo estadísticamente significativa la asociación entre los niveles elevados de esa molécula lipídica y el marcador inflamatorio; incluso, tras el ajuste para otros factores de riesgo, se mantiene la asociación entre dislipemia y este marcador. Este resultado coincide con lo descrito por otros autores ^(411, 419, 420); sin embargo, algunos trabajos ⁽⁴²¹⁾ describen, además, correlación positiva con el colesterol y cLDL, y negativa con cHDL, que nuestros datos no llegan a presentarla.

En relación a interleukina 6, en nuestro estudio se comprueba una asociación significativa con la hipertensión arterial, recogida por algunos estudios ^(411, 422), que llegan a describir este parámetro, como predictor de los niveles del marcador bioquímico. El aumento de presión sobre los vasos sanguíneos, provoca lesión endotelial y en consecuencia, liberación de esta molécula.

Son muchos los autores ^(423, 424, 425, 426) que describen la relación entre diabetes y PCR ultrasensible, dando como explicación la generación de inflamación vascular, asociada al síndrome de resistencia insulínica. En nuestros resultados, se observa correlación entre este marcador y los niveles de glucosa, manteniéndose la relación con la diabetes, tras el ajuste con los factores de riesgo confusores.

En cuanto a IL-6, se establece por algunos trabajos ^(425, 426), que niveles elevados pueden asociarse con la diabetes mellitus tipo 2, entre otras razones, porque la presencia de esta enfermedad se ha relacionado con polimorfismos en el promotor del gen de este marcador ⁽⁴²⁷⁾. Sin embargo, el papel de IL-6 en la resistencia insulínica ha sido cuestionado, ya que algunos autores no han encontrado evidencias de esta relación ⁽⁴²⁸⁾. Nuestros datos coinciden con estos últimos, al no encontrar asociación entre diabetes y aumento de IL-6.

Junto a estas asociaciones, se debe destacar la relación entre los niveles de PCR ultrasensible e interleukina-6, y presentar antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, hasta el punto de que el análisis estadístico demuestra que tener esos antecedentes, aumenta la probabilidad de presentar cifras más elevadas de ambos marcadores, como se observa en la OR ajustada: 2,688 con IC 95% (1,279-5,662) para el primero de los marcadores y OR ajustada: 2,706 con IC 95% (1,351-5,421), para el segundo.

Como se describe en diferentes trabajos y según se ha podido comprobar en nuestros resultados, los factores de riesgo obesidad, acúmulo de grasa abdominal y dislipemia, se asocian significativamente a los marcadores inflamatorios interleukina-6 y PCR ultrasensible; además, en el análisis descriptivo comentado con anterioridad, se aprecia que estos factores clásicos presentan mayor prevalencia en el grupo de familiares; tener antecedentes se relaciona con niveles más altos de ambos marcadores, según el análisis de regresión logística, lo que lleva a pensar, en la posible existencia de mayor inflamación, asociada al proceso aterogénico en el grupo de familiares, en relación al de sin antecedentes.

La implicación del fibrinógeno en la formación y progresión de la placa aterosclerótica, y su carácter de marcador de inflamación ⁽⁴²⁹⁾, ha contribuido a que algunos autores ^(253, 254, 430) realicen estudios sobre su posible relación, con los mecanismos desencadenantes de los procesos asociados al riesgo cardiovascular.

En cuanto a la relación del fibrinógeno con los factores de riesgo clásicos, en nuestro estudio se demuestra correlación positiva y fuerte con la edad, manteniéndose la asociación en la regresión logística, donde quedan ajustados los resultados por los distintos factores de riesgo. Datos similares aparecen descritos en otros estudios ^(430, 431, 432, 433) que ponen de manifiesto esta relación, e incluso muchos de ellos, llegan a considerar la edad como el factor cuantitativamente más importante, para determinar los niveles plasmáticos de fibrinógeno.

En nuestro trabajo, se puede ver que son muchas las variables que se correlacionan significativamente con el fibrinógeno, tales como cHDL, ácido úrico, perímetro de cintura, IMC, PAS y PAD, encontrándose esta misma asociación en otros trabajos ^(434, 435, 436, 437). Por el contrario, en el análisis multivariante de regresión logística, se pierden muchas de estas relaciones, excepto la establecida con la edad; la explicación a todo esto puede deberse a que existen muchas asociaciones cruzadas entre los parámetros del estudio, que

pueden actuar como factores de confusión en alguna de las correlaciones significativas descritas, fenómeno que corrige el análisis multivariante. El hecho de que sólo resulte significativa la edad, puede interpretarse como que la asociación que existe entre esta y el resto de las variables que participan en esta regresión (perímetro de cintura, IMC, PAS, PAD, cHDL y ácido úrico), podría estar influyendo en la correlación del fibrinógeno con ellas, siendo la edad el factor que está ejerciendo la confusión en estas asociaciones.

Como se ha ido describiendo, el marcador LDL oxidada es el resultado de la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y constituye un factor aterogénico muy importante. En los últimos años, se ha consolidado la teoría oxidativa de la aterosclerosis, que considera la lesión arterial inicial, la estría grasa y su progresión a placa de ateroma, íntimamente asociadas al acúmulo en los macrófagos, de cLDL que han sido mínimamente oxidadas; en respuesta a la presencia de moléculas de LDL oxidada, el organismo crea anticuerpos específicos frente a ellas, que son fácilmente detectables, y cuya medición resulta una forma indirecta de evaluar su existencia ⁽³²⁸⁾.

Son varios los autores ^(326, 327, 328) que muestran una relación directa entre LDL colesterol y anticuerpos frente a LDL oxidada. En el análisis de correlación que realizamos entre éstos y los factores de riesgo cardiovasculares encontramos que cLDL es el único parámetro lipídico, que se correlaciona con los anticuerpos anti-LDL oxidada; colesterol y triglicéridos están próximos a la significación establecida aunque, cuando se estudia la relación entre los niveles elevados de estas variables lipídicas y el marcador oxidativo, sí muestran asociación. En el análisis multivariable de regresión logística, después de realizar el ajuste con el resto de factores de riesgo, la dislipemia mantiene la significación, de manera que la probabilidad de presentar cifras elevadas para anticuerpos hacia este marcador bioquímico, según la OR (Odds Ratio) ajustada es de 2,073 con IC 95% (1,003-4,286), en los individuos con esta patología, en relación a los que no la padecen.

En el análisis descriptivo de los FRCV clásicos, realizado anteriormente, para los grupos de familiares y sin antecedentes, se observa mayor prevalencia de dislipemia y valores más elevados de los componentes del metabolismo lipídico en los primeros, incluso para cLDL y TG, la diferencia llega a ser estadísticamente significativa. En base a lo anterior, si los familiares presentan cifras más elevadas de esta lipoproteína, que favorece el desarrollo de la placa de ateroma, y además

existe correlación con los anticuerpos frente a LDL oxidada, que también se asocian a un mayor riesgo de aterosclerosis, es posible deducir que los familiares de enfermos con infarto agudo de miocardio, presentan mayor riesgo de desarrollar un cuadro de este tipo, que los del grupo de sin antecedentes.

A raíz de nuestros datos, se observa asociación significativa entre las cifras de ácido úrico y las de ac-LDL oxidada, siendo un resultado congruente, ya que como se recoge en algunos trabajos ⁽⁴³⁸⁾, una de las funciones de este parámetro bioquímico, es la de actuar como una molécula prooxidante, capaz de modificar lipoproteínas tipo cLDL, transformarla en LDL oxidada, y en consecuencia, promover la formación de anticuerpos frente a ella ⁽⁴³⁸⁾.

La molécula mieloperoxidasa es una variable considerada como un importante marcador de estrés oxidativo y de inflamación ^(332, 334, 335, 337); además, se ha utilizado en algunos estudios como marcador de arteriosclerosis, y como indicador de riesgo de padecer enfermedad cardíaca ^(342, 343, 347, 348). En nuestro análisis de asociación con los FRCV, se observa correlación positiva, con tan sólo uno de ellos, cLDL; además, cuando se analiza la asociación entre cifras altas de esta enzima y valores elevados de esos factores, se mantiene la asociación anterior, a la vez que se observa, de forma negativa, con cHDL. La relación con estos componentes del metabolismo lipídico, puede justificarse teniendo en cuenta que ambos actúan como sustrato de esta enzima, y pueden ser modificados por las especies reactivas del oxígeno, generadas por MPO ⁽³⁴⁵⁾. Esta asociación puede dar a entender que el aumento de cLDL, junto a disminución de cHDL en sangre, se asocia al incremento de la concentración de mieloperoxidasa, marcador de oxidación e inflamación.

Tras el ajuste con otros factores de riesgo, en el análisis de regresión logística, las asociaciones anteriores no se mantienen, aunque se observa relación significativa con el factor "tener antecedentes familiares", de tal forma que el hecho de presentar valores elevados de MPO, es casi tres veces más probable en individuos con antecedentes, que en los que no presentan relación familiar con infartados.

En el análisis descriptivo de estas variables lipídicas, se observa cómo los familiares presentan niveles más altos de cLDL, y más bajos de cHDL; esta situación, podría ser la razón de que el factor "antecedentes familiares", sea el único que se asocia de forma estadística a los niveles de MPO. El análisis de

resultados, con técnicas multivariantes, nos demuestra que la relación encontrada en el análisis bivariable, entre la MPO con las variables cLDL y cHDL, está explicada por el efecto confusor de la variable que define a los dos grupos participantes del estudio, con o sin antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Los datos anteriores, junto con los obtenidos para anticuerpos anti-LDL oxidada, PCR ultrasensible e IL-6, irían en la dirección actual de explicar la aterosclerosis como un proceso inflamatorio crónico y oxidativo, asociado al incremento de lípidos en sangre, junto con un aumento de las medidas de adiposidad. Además, los familiares resultan ser los que mayor prevalencia registran de estos factores, que favorecen el aumento de marcadores inflamatorios y oxidativos; por tanto, es el grupo que mayor probabilidad presenta de desarrollar el proceso aterogénico.

El marcador bioquímico FvW, es una molécula proteica que eleva sus concentraciones en plasma cuando se produce una lesión endotelial ^(298, 300, 301). En el análisis de la relación con los FRCV clásicos, se observa correlación positiva con la presión arterial sistólica, diastólica, glucosa y edad, y negativa con el cHDL; el aumento de las dos primeras favorece la lesión endotelial, y por tanto, la liberación del FvW ^(439, 440, 441), de ahí su asociación.

Niveles elevados de glucosa, pueden llegar a provocar alteraciones endoteliales, y como consecuencia aumento de FvW; esta asociación observada en nuestros datos, además es recogida en diferentes trabajos ^(442, 443). La correlación negativa con la lipoproteína cHDL, puede deberse a la asociación del aumento de esta, con disminución de los depósitos de lípidos en los vasos y por tanto, con la integridad del endotelio.

Sin embargo, cuando se realiza en análisis de regresión logística, al interactuar unas variables con otras, la única que mantiene significación con el marcador FvW, es la edad, lo que podría indicar que el resto de factores con correlación significativa, incluidos en este análisis, estaban influidos por ella, o lo que es lo mismo, que la edad es una variable capaz de ejercer confusión sobre estas asociaciones.

En resumen, la correlación existente entre el FvW con algunas variables en el análisis bivariable de correlación, además de ser muy débil, está explicada por

la influencia de factores de confusión; en el modelo de regresión logística, la asociación se mantiene pero es igualmente débil y no logra el valor necesario para ser estadísticamente significativa.

De forma general, como se puede comprobar, los datos que nos aporta el marcador FvW en estos análisis, no permiten establecer diferencias entre los grupos de familiares y sin antecedentes.

A diferencia del resto de marcadores de daño subclínico descritos, la homocisteína no se produce como consecuencia de la presencia de factores de riesgo clásicos; de hecho, muchos autores la han asociado con enfermedades arteriales prematuras ^(444, 445), donde es muy probable la ausencia de factores de riesgo. Sin embargo, dado que su aumento en procesos ateroscleróticos ^(290, 279, 446, 447), se da principalmente asociado a la edad, debido fundamentalmente a factores de tipo dietéticos (déficit de vitaminas B6, B12 y ácido fólico), se propone el análisis del grado de asociación con los factores de riesgo clásicos, debido a que éstos son más frecuentes con el aumento de los años.

En el análisis de correlación, se encontraron fuertes asociaciones positivas con la edad, PAS, PAD y ácido úrico, mientras que con cHDL, fue negativa. Al analizar la relación entre cifras elevadas de homocisteína y valores altos de los factores clásicos, se mantiene la asociación con todas las variables anteriores, excepto cHDL para la que no fue significativa, y resultando una nueva variable, con la que se relacionan las cifras elevadas del marcador bioquímico, la creatinina. La relación de homocisteína con los niveles de creatinina, se encuentra descrita en algunos estudios ^(448, 449), que indican que la función renal tiene un papel importante en el metabolismo de este marcador bioquímico.

Dado que ese aminoácido parece actuar alterando la función endotelial a través del estrés oxidativo ⁽⁴²⁹⁾, su aumento podría ser una explicación de por qué favorece la hipertensión arterial ⁽⁴⁵⁰⁾.

Sin embargo, cuando se realiza el análisis multivariante, sólo la edad se mantiene significativa, junto con el aumento de las cifras de ácido úrico. En cuanto a esta última asociación, diferentes estudios ⁽⁴⁵¹⁾ exponen que la homocisteína provoca disfunción endotelial, favoreciendo la producción de anión superóxido, al activar la NADPH-oxidasa, que a su vez potencia el efecto prooxidante del ácido úrico, induciendo ambos estrés oxidativo en el entorno

vascular.

De nuevo se observa tras la interacción de todas las variables, en el análisis de regresión logística, que la edad parece ser el factor confusor que influye sobre el resto de variables, en su relación con la homocisteína, de hecho factores como la PAS, PAD y creatinina dejan de tener asociación con ella cuando su acción se mide ajustada por la influencia de otras variables, entre ellas la edad. Este resultado corrobora lo que apoyan algunos autores ^(452, 453), y es la nula relación entre este marcador y los factores de riesgo clásicos. Esta ausencia de asociación, no nos ha permitido establecer diferencias entre los grupos de familiares y sin antecedentes.

Asociación entre el riesgo cardiovascular, los factores de riesgo clásicos y los marcadores de daño subclínico

Con el fin de intentar profundizar, aún más, en el significado de los marcadores de daño subclínico, en relación a su asociación con las enfermedades cardiovasculares, se propuso otro objetivo, consistente en valorar una posible relación directa entre estos y el riesgo cardiovascular. Para ello, lo primero que se busca es un marcador que integre a varios de los factores de riesgo más importantes. Como es sabido, el riesgo potencial acumulado de padecer ECV puede calcularse por diferentes escalas (Framingham, REGICOR y SCORE) ^(51, 52, 53); las dos primeras, permiten calcular la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años, mientras que la última evalúa la probabilidad de que el cuadro anterior sea mortal, durante ese periodo de tiempo. Sin entrar a valorar sus características, ni la posible sobrevaloración de los datos en la población de nuestro estudio, se explora la relación de cada una de ellas con los marcadores de daño subclínico, para los grupos de familiares y sin antecedentes, quedando excluidos los infartados porque algunos de estos marcadores alteran su valor, al encontrarse estos enfermos en un estado de inflamación agudo.

Se plantea el análisis en dos partes. En una de ellas, se analiza esta asociación, teniendo en cuenta todos los posibles valores de los marcadores de daño subclínico, y los rangos de riesgo (bajo, medio, alto); se utiliza un análisis

multivariable, la regresión lineal múltiple, en la que todas las variables incluidas interrelacionan, y se ajustan entre ellas, y con factores confusores como edad, sexo y tener antecedentes familiares consanguíneos con cardiopatía isquémica.

Tras la aplicación de estas técnicas de regresión, encontramos asociación significativa entre los factores edad y pertenecer al sexo masculino, con el riesgo medido por cada una de las escalas, lo que indica que estas variables se comportan como marcadores importantes de riesgo cardiovascular, resultando los dos más influyentes, con mayor peso, al presentar los mayores coeficientes estandarizados beta de las variables del modelo, lo cual es esperable, teniendo en cuenta el importante peso de estos factores en las escalas de riesgo; igualmente, esa influencia se describe en otros estudios ⁽¹⁹⁸⁾, aportando similares conclusiones sobre su relación con el padecimiento de futuros eventos cardíacos.

Otro factor que se asocia significativamente con el riesgo, medido por las escalas Framingham y REGICOR, es tener antecedentes familiares consanguíneos de infarto, lo que indica que este factor se puede comportar como marcador de riesgo cardiovascular independiente, considerando las técnicas multivariantes; además, como los datos utilizados para esta exploración son los referidos a los grupos de familiares y sin antecedentes, este resultado nos viene a decir que el primero de los grupos, presenta mayor asociación con el riesgo cardiovascular, reforzando la hipótesis planteada en el estudio.

De todos los marcadores de daño subclínico incluidos en el análisis, PCR ultrasensible y homocisteína son los únicos que se asocian con el riesgo cardiovascular por las escalas Framingham y REGICOR, lo que indica que ambos se comportan como marcadores de ese riesgo; incluso, teniendo en cuenta el coeficiente estandarizado beta, la PCR ultrasensible presenta un peso mayor que la homocisteína en el modelo de regresión, que explica el valor del riesgo acumulado en las tablas, sobre todo en las de Framingham. Lo anterior, además, puede indicar que el mecanismo inflamatorio, y el de daño endotelial y oxidativo, están muy relacionados con el riesgo cardiovascular. Igualmente, la relación de este marcador de inflamación, con obesidad y dislipemia, descritas anteriormente, refuerza la asociación de éstas con el riesgo cardiovascular. Estos datos apuntarían a que los factores de riesgo clásicos que más influyen sobre el riesgo cardiovascular son la obesidad, el aumento de grasa abdominal y la dislipemia.

Estas asociaciones que venimos comentando en los párrafos anteriores, nos

permiten sostener la idea de un posible mayor riesgo asociado con el grupo de familiares consanguíneos de infartados.

Sin embargo, hay que señalar que el marcador de oxidación ac-LDL oxidada, no llega a tener asociación significativa con el riesgo, según este análisis multivariable, a pesar de mantener una relación importante con la dislipemia; no obstante, llama la atención, en el caso de la escala REGICOR, que el coeficiente encontrado en el estudio de la asociación con el RCV roza la significación estadística ($p: 0,078$).

Las asociaciones encontradas entre los marcadores y las distintas escalas, no son las mismas para todas ellas. Las tablas Framingham y REGICOR, al ser similares ofrecen resultados muy parecidos. Sin embargo, SCORE presenta características diferentes, ya que no incluye cHDL ni diabetes en el cálculo del riesgo; teniendo en cuenta el papel protector del cHDL en la ECV^(455, 456, 457) y la prevalencia de diabetes^(36, 386) en la población, la cuantificación del riesgo puede no ser la más adecuada en algunos de los casos de nuestro medio; además, la edad máxima que considera en el cálculo son los 65 años, lo que hace que en los individuos con edades superiores, su riesgo quede subestimado; igualmente, la escala de puntuación es más estrecha, lo que favorece que se agrupen individuos de diferente riesgo, y por tanto, no se llegue a apreciar la variabilidad que ofrecen las escalas con rango más ancho; quizás por estas características, los resultados mostrados por esta escala sean diferentes en relación a los de las otras dos.

El segundo de los análisis planteados para el estudio de asociación entre riesgo cardiovascular y marcadores de daño subclínico, consiste en explorar la relación entre niveles elevados de estos marcadores y el RCV medio o alto; o lo que es lo mismo, si los valores de los marcadores de daño subclínico, se relacionan con los rangos de riesgo.

En el análisis de resultados, donde comparamos las medias de cada uno de los marcadores bioquímicos de daño subclínico, con el fin de analizar la asociación de sus niveles y las categorías del riesgo definidas en las escalas, se observa, para riesgo moderado-alto en las tres escalas^(51, 52, 53) (≥ 15 en Framingham ≥ 3 en SCORE y ≥ 10 en REGICOR), valores más elevados para todos los marcadores bioquímicos, en relación al riesgo bajo. Además, según el contraste de hipótesis, la diferencia entre los valores de las categorías es estadísticamente significativa, para la mayoría de los marcadores, lo que puede significar que a

mayor riesgo cardiovascular, mayor daño inflamatorio, oxidativo y endotelial.

Siguiendo la misma línea del anterior análisis, analizamos la asociación entre el RCV y los marcadores bioquímicos de daño subclínico, después de categorizarlos en función del valor del percentil 75, que resulta ser el valor que mejor discrimina entre cifras elevadas y bajas.

Observamos cómo en el caso de PCR ultrasensible, IL-6, homocisteína y FvW, cifras por encima de ese percentil 75 ($\geq 2,1$ mg/L; $\geq 4,6$ pg/dl; $\geq 18,5$ μ mol/L; $\geq 135,80\%$, respectivamente), se asocian significativamente en las tres escalas con riesgo cardiovascular moderado-alto, relación que se comprueba por los valores del estadístico OR para cada una de estas variables. Cuando se estudian esos datos para ac-LDL oxidada, se observa que existe asociación significativa con riesgo medio-alto, para las escalas REGICOR y Framingham; algo similar ocurre para el fibrinógeno, en el que la asociación de valores elevados, con riesgo moderado-alto de eventos cardiovasculares, se obtiene para las escalas REGICOR y SCORE.

Todos estos resultados apoyan la hipótesis inflamatoria y oxidativa que acompaña al desarrollo del RCV, en la que para niveles elevados de los marcadores inflamatorios, oxidativos y de lesión endotelial se observa mayor asociación con el riesgo cardiovascular.

Comentar además que, los niveles altos del marcador MPO no se asocian, para ninguna de las escalas, con el riesgo moderado-alto. No obstante, como se comento en el análisis descriptivo, este marcador presenta correlación significativa con cLDL; es posible, que el tratamiento con hipolipemiantes influya sobre los valores de este marcador de forma, que la asociación con el RCV quede de alguna manera afectada.

Esta relación, entre la mayoría de los marcadores de daño subclínico y el RCV, también es observada en otros trabajos ^(410, 411, 458, 459, 461, 462, 463), llegando a resultados similares, en los que relacionan valores altos (según percentiles) de los marcadores de daño subclínico, con riesgo moderado-elevado de padecer enfermedad cardiovascular.

Hasta este punto, el análisis de la asociación entre valores elevados de los marcadores de daño subclínico y el riesgo cardiovascular, se ha obtenido mediante técnicas bivariantes; como tales, determinados factores de confusión del

tipo de la edad, sexo, tener antecedentes familiares consanguíneos con infarto, etc., que pueden influir en los mismos, no se tienen en cuenta, lo que hace necesario el uso de técnicas multivariantes, como la regresión logística, que permitan ajustar los resultados a los distintos factores de confusión.

Al aplicar este último análisis, uno de los factores que se asocia con riesgo cardiovascular moderado-alto, es el hecho de tener antecedentes familiares consanguíneos con cardiopatía isquémica; esto se traduce en que existe una gran asociación entre los familiares y el riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular; incluso la probabilidad para este grupo puede llegar a ser ocho veces superior, según la OR ajustada, respecto al grupo de sin antecedentes. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros trabajos ⁽⁴⁵⁴⁾, donde la contribución de la historia familiar en la aparición de esta enfermedad, puede llegar a ser hasta 10 veces superior, en relación a los que no comparten dicho antecedente. Con este tipo de análisis, nuevamente comprobamos que los familiares de nuestra muestra, presentan una serie de características que permiten asociarlos, con mayor probabilidad, al riesgo de padecer ECV; igualmente, la edad y pertenecer al sexo masculino, aparecen como factores con una asociación muy fuerte a la categoría de riesgo cardiovascular medio-alto, no obstante, los antecedentes de tener un familiar con infarto de miocardio, comporta un riesgo de exposición cardiovascular moderado-alto, independientemente de la edad y el género.

De todos los marcadores de daño subclínico incluidos en este análisis de regresión, anticuerpos anti-LDL oxidada es el único que presenta una relación significativa entre valores elevados y riesgo medio-alto, para las tres escalas evaluadas. Si tenemos en cuenta que para el análisis multivariante de regresión lineal este marcador rozaba la significación estadística, con el riesgo medido de forma numérica en las escalas, y en la regresión logística, sus niveles elevados sí se asocian, se puede llegar a pensar en su presencia durante el proceso aterosclerótico, incluso cuando sus concentraciones son bajas; sin embargo, no es hasta que éstas son elevadas, cuando su relación con el riesgo cardiovascular se hace evidente; además, esta asociación para valores elevados, coincide con la reportada por otros estudios ^(327, 328). El proceso oxidativo, por tanto, es identificado por marcadores bioquímicos de oxidación cuando el mecanismo aterosclerótico es avanzado, o dicho de otra forma, cuando el riesgo es moderado-

alto.

En este análisis multivariante de regresión logística, también encontramos asociación significativa entre la categoría de riesgo moderada-alta y cifras elevadas de PCR ultrasensible, para la escala Framingham. Esto, de alguna manera puede llegar a demostrar, que es un marcador de inflamación presente, no sólo cuando el riesgo es moderado-alto, sino como indicaba la regresión lineal, también a otros niveles de riesgo, como el bajo, lo que puede significar, que el mecanismo inflamatorio está presente desde el inicio del proceso aterosclerótico.

En la escala SCORE se observa asociación significativa entre niveles elevados de IL-6 y homocisteína, y la categoría de riesgo medio-alto. A diferencia del análisis de regresión lineal, donde no se conseguía mostrar asociación al riesgo, en el caso de la logística, al evaluar el riesgo moderado-elevado, sí consigue asociarse con diferentes marcadores de daño subclínico. Se observa que homocisteína se asocia al RCV para valores bajos y altos; o lo que es lo mismo, la alteración de la función endotelial y la oxidación, ofrecidas por este marcador, está presente en el proceso aterosclerótico desde el inicio de este, mientras que IL-6, aun siendo un marcador de inflamación, presenta un papel relacionado con el riesgo cuando éste llega a ser moderado-alto.

En resumen, de todos los marcadores de daño subclínico, PCR ultrasensible y homocisteína se relacionan con el riesgo bajo y moderado-alto; esto puede significar que los mecanismos de inflamación y daño endotelial, están presentes desde que el inicio del riesgo cardiovascular, continuando con su progresión y resultando cada vez más elevados. En el caso de IL-6, aunque siempre se encuentra asociada al mecanismo inflamatorio, no es hasta estadios más avanzados del riesgo, donde su relación se hace más evidente; igual se observaba con los ac-LDL oxidada, lo que indica que el mecanismo oxidativo al que se asocia, aunque aparece muy débilmente cuando el riesgo es bajo, se hace más presente cuando éste llega a ser moderado-alto.

Otro de los análisis realizados para resaltar las diferencias entre el grupo de familiares y el de sin antecedentes, es el multivariable discriminante, que nos va a permitir encuadrar a estos individuos dentro de uno u otro grupo del estudio, en función de los factores de riesgo clásicos y los marcadores de daño subclínico. Al aplicarlo, aunque no se ha llegado a conseguir una completa clasificación de los mismos, podemos destacar que variables como cLDL, IL-6 y fibrinógeno permiten

incluirlos como familiares o sin antecedentes; en ese sentido, cifras elevadas para las dos primeras variables, identificarían a un alto porcentaje de los individuos como familiares, mientras que cifras elevadas de fibrinógeno se corresponden con los sin antecedentes.

En el estudio de los parámetros lipídicos en cada uno de estos grupos, se observaban diferencias significativas para cLDL; con el análisis discriminante, volvemos a comprobar que la única variable capaz de clasificar a muchos de los individuos de estos grupos, es esta lipoproteína. Se trata de un marcador bioquímico que, como tal, tiene una función aterogénica reconocida ⁽⁸⁹⁾; además, presenta relación con marcadores de oxidación como ac-LDL oxidada y mieloperoxidasa, lo que lleva a pensar que el grupo de familiares puede, según estos resultados, presentar mayor probabilidad de desarrollar un mecanismo aterogénico, que los sin antecedentes.

Igualmente, IL-6 como marcador de inflamación, es capaz de encuadrar a muchos de los individuos de ambos grupos, identificando a los familiares como los que mayor valor presentan; esto lleva a pensar también, en la presencia de un mecanismo inflamatorio asociado, con más probabilidad, al primero de los grupos respecto al de sin antecedentes.

Al aplicar este tratamiento estadístico entre infartados y el grupo de sin antecedentes, valores elevados para variables como PCR ultrasensible, homocisteína, tabaco, FvW y ser diabético, identifican a los individuos como pacientes, y cifras altas de cHDL, como sin antecedentes. Sin embargo, cuando este análisis se realiza entre infartados y familiares, niveles elevados de PCR ultrasensible, ser diabético, pertenecer al sexo masculino y tener más edad, encuadra a los individuos como infartados y cifras altas para cHDL y ac-LDL oxidada, los clasifica como familiares. De nuevo, volvemos a encontrar el marcador bioquímico ac-LDL oxidada como variable cuyos niveles elevados se asocian a familiares; además, teniendo en cuenta que GFIAM y GC son grupos homogéneos para edad y sexo, con lo cual estos factores no nos van a permitir encontrar diferencias entre ellos, son necesarios más factores para diferenciar infartados de sin antecedentes (PCR ultrasensible, DM, homocisteína, tabaco, FvW), que para hacerlo entre infartados y familiares (PCR ultrasensible, DM, ac-LDL oxidada); existe por tanto, más homogeneidad entre estos últimos grupos que entre los pacientes y el control.

Análisis de los marcadores de daño subclínico en los grupos del estudio

Como se ha podido demostrar en el capítulo de resultados, y se ha comentado ampliamente en los apartados anteriores de esta discusión, existe asociación entre los marcadores de daño subclínico, con el riesgo cardiovascular y los factores de riesgo clásicos. Una vez que conocemos esta relación con los anteriores, se analizan los valores de estos marcadores en el grupo de familiares y de sin antecedentes, con el fin de llegar a los mismos resultados de apartados anteriores, en los que se consigue asociar el primero de los grupos con mayor probabilidad de riesgo cardiovascular. Junto a este análisis, se ha descrito, además, el significado de la medición de los marcadores de daño subclínico en el grupo de infartados.

Se comentó anteriormente que el proceso aterosclerótico es una inflamación vascular crónica, debida al acúmulo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL); cuando éstas se oxidan dan lugar a una forma muy reactiva (LDL oxidada), que desencadena una serie de reacciones, a las que responden las células de la pared arterial (musculares lisas, endoteliales, macrófagos, etc.) ^(143, 149, 150), poniendo en alerta al sistema inmunológico local y sistémico, e induciendo la eliminación de las moléculas que provocaron el proceso. Todo ello se acompaña de la liberación, por parte de las células implicadas, de moléculas inflamatorias (IL-1, IL-6, etc.) que pasan al torrente circulatorio, llegan al hígado y estimulan la producción de reactantes de fase aguda como PCR y fibrinógeno, que, entre otras funciones, favorecen la formación y progresión de la placa aterosclerótica ^(464, 465).

Este daño vascular se ve favorecido, desde su inicio, por la exposición continua a factores de riesgo modificables (tabaquismo, obesidad, dislipemia, diabetes, hipertensión, etc.), lo que permite su desarrollo de forma subclínica durante años, y provoca la liberación al torrente circulatorio de marcadores inflamatorios y moléculas procedentes de la lesión ⁽⁴⁶⁵⁾.

La detección y medición de esas moléculas, puede servir de herramienta para evaluar la existencia de daño vascular y de un cuadro aterosclerótico subclínico, que permita aplicar medidas frente a esos factores de riesgo, con el fin de evitar el desarrollo de un evento cardiovascular; o lo que es lo mismo, pueden

aportar información para el diagnóstico, prevención y pronóstico de esta patología.

Existen, además de los factores clásicos descritos, mecanismos como infecciones crónicas, alteración del balance de radicales oxidantes/antioxidantes y de la concentración de óxido nítrico, trastornos de hipercoagulabilidad, concentraciones elevadas de homocisteína, etc., junto a trastornos genéticos, que pueden sumarse a la producción de lesión vascular y favorecer todo el mecanismo de aterosclerosis y trombosis vascular ^(182, 279, 281).

Los marcadores de daño subclínico, PCR ultrasensible e IL-6, se han considerado conjuntamente por presentar un comportamiento similar en procesos inflamatorios. En este estudio, el valor medio obtenido, para el grupo de pacientes infartados, se encuentra muy por encima de las cifras consideradas normales, lo que es compatible con un estado agudo de inflamación como es el caso del infarto agudo de miocardio. Estos valores coinciden con los presentados por otros autores ^(238, 466, 467, 468, 469), que describen una elevación similar en pacientes con síndromes coronarios agudos; incluso, en nuestra serie, más de un 90% de los infartados tiene cifras de PCR ultrasensible por encima de la normalidad, como se recoge también en diferentes trabajos ^(244, 468, 469).

Cuando se analizan los valores de PCR ultrasensible en el GFIAM y GC, se observan cifras muy inferiores a las de infartados, que corresponden con la ausencia de un proceso inflamatorio agudo; además, los valores medios para los grupos sin enfermedad cardiovascular, coinciden con los obtenidos por otros autores en poblaciones de similares características ^(471, 472). Destacamos el hallazgo de un valor medio en los familiares, discretamente superior al observado en el grupo control, aunque sin llegar a tener una significación estadística.

En el caso de IL-6 se obtiene la misma tendencia que para PCR ultrasensible; valores en el grupo de familiares y control muy por debajo de los obtenidos en el GFIAM, que se corresponden con ausencia de proceso inflamatorio agudo ⁽⁴⁶⁶⁾; además, también se aprecia un valor medio en los familiares, ligeramente superior al de sin antecedentes, con un criterio de significación similar al expuesto para PCR ultrasensible.

Anteriormente, se pudo comprobar la existencia de relación entre estos marcadores inflamatorios con la obesidad y el acúmulo de grasa abdominal,

además de con la dislipemia, en el caso de PCR ultrasensible. Se observó también en el análisis de prevalencias, que las variables obesidad y dislipemia presentaban mayor frecuencia en familiares, lo que hace pensar que, para este grupo, la inflamación subclínica podría llegar a ser mayor que en los individuos sin antecedentes.

En cuanto a la asociación con el RCV, se comprobó la relación significativa de PCR ultrasensible con todas las posibilidades de riesgo; los familiares al ofrecer mayor frecuencia de dislipemia y obesidad, además de cifras algo superiores del marcador a las del grupo sin antecedentes, su asociación con el riesgo es mayor que la presentada por el grupo control. En el caso de IL-6, su asociación con él es significativo cuando los niveles están por encima del valor que corresponde al percentil 75; si nos fijamos en la media de este marcador para familiares, en relación al grupo de sin antecedentes (tabla 26), se comprueba asociación significativa de los primeros con mayor riesgo cardiovascular.

En conjunto, los resultados obtenidos para estos marcadores de inflamación, demuestran que en el grupo de familiares consanguíneos de infartados, se encuentra un mayor estado inflamatorio, relacionado, a su vez, con un mayor riesgo cardiovascular.

El significado de los anticuerpos frente a LDL oxidada en el desarrollo de aterosclerosis es complejo, hasta el punto de que algunos autores la ponen en duda ^(327, 328); sin embargo, otros describen una importante asociación a FRCV y a mayor riesgo aterosclerótico ⁽³²⁸⁾. En nuestro estudio, como se comentó en apartados anteriores, sus cifras se correlacionan con las de lipoproteína cLDL, de forma que ambas concentraciones siguen una tendencia muy similar.

En el grupo de infartados, se recoge un valor medio de este marcador oxidativo dentro de la normalidad; igualmente, los niveles de la lipoproteína cLDL presentan cifras normales. Si se tiene en cuenta que el porcentaje de dislipemia para este grupo de estudio es alto, y que los valores de la mayoría de los componentes del perfil lipídico son bajos, la elevada frecuencia de dislipemia podría deberse, según se comenta en otros apartados, al elevado porcentaje de individuos sometidos a tratamiento hipolipemiente; esto podría explicar los bajos niveles de cLDL, e indirectamente los de ac-LDL oxidada. Además, en el caso de anti-LDL oxidada, los valores medios en hombres son superiores a los de mujeres, como ocurría también con las cifras de cLDL.

En el grupo de familiares, el valor medio de este marcador está por encima del observado en sin antecedentes (tabla 25), llegando a ser la diferencia significativa, además las cifras de cLDL (tabla 17) presentan la misma tendencia y significación.

En relación a la molécula oxidativa, los datos muestran correlación con cLDL y colesterol total, y tras el ajuste con factores de confusión, se mantiene la asociación con la dislipemia. En el grupo de familiares, estas variables lipídicas presentan una mayor concentración y, además, la prevalencia de dislipemia está muy por encima de la registrada en sin antecedentes. Igualmente, se obtiene asociación con el RCV moderado-alto para valores por encima del percentil 75; en familiares, el valor medio para este marcador supera este percentil, algo que no ocurre en el grupo de sin antecedentes (tabla 25); todo esto, permite establecer mayor asociación con el riesgo cardiovascular para los miembros del primer grupo.

La mieloperoxidasa es una molécula liberada principalmente por los neutrófilos y macrófagos, en respuesta a la inflamación y al estrés oxidativo, siendo capaz de generar especies reactivas que dañan distintas moléculas, entre ellas los lípidos ^(345, 473). Parece contribuir al mecanismo aterogénico a través de las reacciones oxidativas que cataliza; concretamente, es capaz de estimular la oxidación de cLDL, transformándola en partículas aterogénicas (LDL oxidadas), y de cHDL, disminuyendo sus propiedades cardioprotectoras ⁽⁴⁷³⁾. Su carácter proaterogénico y proinflamatorio, ha permitido que muchos autores la consideren como un potencial marcador de riesgo cardiovascular ^(343, 344, 345, 347).

Son varios los estudios que demuestran su aumento en enfermos con síndromes coronarios agudos ^(474, 475); sin embargo, en nuestro grupo de pacientes, el valor medio que presenta es poco elevado, en relación al detectado en los otros dos grupos del estudio, que no sufren esta patología.

Su implicación en la oxidación de moléculas lipídicas, como cLDL para transformarla en LDL oxidada, hace pensar en la relación de su concentración con los niveles de la lipoproteína y ac-LDL oxidada; por ello, todo lo que modifique las concentraciones de estas moléculas, influye también en los niveles de MPO. En el análisis de prevalencia, descrito anteriormente, se observa cómo los niveles de lipoproteínas en infartados están reducidos, debido posiblemente al efecto del tratamiento hipolipemiente, lo que implica que las cifras de MPO también se

afecten, pudiendo explicar el por qué de esos niveles en este grupo. Concretamente, en nuestra muestra de familiares, este marcador de oxidación presenta un valor medio discretamente superior al de control aunque, las diferencias no son suficientes como para considerarlas significativas; además, es posible comprobar asociación de sus cifras, con los niveles de cLDL para ambos grupos.

Según algunos autores ^(341, 342, 349), mieloperoxidasa es un marcador asociado al riesgo cardiovascular, pero como se ha podido comprobar en los resultados de nuestro estudio, aunque se correlaciona con lipoproteínas implicadas en el proceso aterogénico, su asociación con el riesgo no ha quedado demostrada con ninguno de los análisis realizados, quizás porque las diferencias de sus valores para los distintos rangos de riesgo son tan bajas, que poderlas conseguir implicaría utilizar un número muy elevado de individuos. Lo único que podríamos decir es que, teniendo en cuenta su carácter oxidativo e inflamatorio, encontrar niveles algo superiores en familiares, hace pensar que quizás éstos puedan presentar mayor probabilidad de desarrollo de procesos desencadenantes de estas patologías.

El fibrinógeno es un reactante de fase aguda, sintetizado en el hígado, que aumenta en procesos inflamatorios agudos ^(476, 477), como es el caso del IAM. Favorece la formación y progresión de la placa aterosclerótica ^(251, 252, 253, 258, 478) y, además, presenta la capacidad de promover estados protrombóticos o de hipercoagulación; son numerosos los trabajos que relacionan cifras elevadas de fibrinógeno ^(479, 480) con un mayor riesgo de padecer alteraciones vasculares.

En nuestro estudio, el valor medio de fibrinógeno observado en el grupo de infartados es elevado, pero compatible con el estado agudo en el que se encuentran estos pacientes; estos resultados coinciden con los obtenidos por diferentes autores, donde las cifras son elevadas, en relación a una misma población de las mismas características pero sin eventos cardiovasculares ^(257, 458, 480).

Entre el GFIAM y GC se aprecian diferencias en los valores medios de fibrinógeno, siendo en este último grupo ligeramente superiores al primero. Como describen algunos trabajos ^(437, 481, 482), los niveles de esta molécula pueden estar influidos por el consumo de tabaco, hipertensión arterial, diabetes y obesidad que aumentan su valor, y por el consumo moderado de alcohol que lo

disminuye. La diferencia de frecuencia de estos factores de riesgo clásicos descrita para ambos grupos, no consigue explicar las diferencias entre las concentraciones de fibrinógeno, ya que para la mayoría de los FRCV clásicos, el grupo de familiares presenta mayor prevalencia.

Como se obtuvo en anteriores apartados, cifras elevadas de este marcador se asocian a mayor riesgo cardiovascular, sin embargo, cuando estos resultados se ajustan con técnicas multivariantes, esta asociación se pierde. Ahora bien, la edad es un factor que mantiene una fuerte asociación con los niveles de fibrinógeno, y como es conocido, además de haberlo obtenido en análisis anteriores, la edad está muy relacionada con el RCV, con lo que es posible pensar que la asociación de este marcador con el RCV pueda ser debida al aumento de los años. Indicar, que para cualquiera de los grupos del estudio, los valores medios en mujeres son superiores a los obtenidos en hombres, coincidiendo con lo reportado por otros trabajos ^(256, 483), y cuya causa parece estar relacionada con la edad y estado menopáusico ^(484, 485).

En cuanto al marcador de lesión endotelial, factor von Willebrand (FvW), los datos aportados en nuestro estudio demuestran que sus niveles en el grupo de infartados son elevados, en relación a individuos sin esta patología ⁽⁴⁵⁸⁾, lo que pensamos debe estar relacionado con la existencia de una lesión endotelial importante, y un estado de hipercoagulabilidad subclínica, propia en este tipo de enfermos, coincidiendo en los resultados con los descritos por otros autores ^(295, 296, 297, 298, 301).

Al considerar los grupos GFAM y GC, no se observan diferencias importantes en los niveles de esta molécula, aunque se pueden apreciar cifras ligeramente mayores, tanto en hombres como en mujeres, para el primer grupo. Aunque es un marcador que se correlaciona positivamente con varios factores de riesgo clásicos como, edad, presión arterial sistólica, diastólica, glucosa y de forma negativa con cHDL, hemos podido observar que esas asociaciones se perdían cuando se ajustaba el análisis, debido a que el factor edad actuaba como factor confusor. Además, a pesar de que sus cifras elevadas se asocian a riesgo alto, no se ha podido demostrar de forma significativa su relación con el RCV. Aún así, teniendo en cuenta que las diferencias son mínimas entre estos grupos, con un valor ligeramente más alto en familiares, y que según hemos venido comprobando a lo largo de la discusión, estas personas son las que más

probabilidad presentan de asociación con el riesgo, por presentar resultados que indican mayor inflamación y oxidación, los valores de FvW pueden indicar, de manera débil, la existencia de lesión endotelial.

También podemos pensar que en los familiares, la lesión endotelial se haya producido en otro momento, y que ahora lo que más persista sea la combinación de inflamación y oxidación, con lo cual los valores de este marcador, para este grupo en relación a sin antecedentes, no ofrecen diferencias importantes.

La hiperhomocisteinemia se considera un factor de riesgo asociado a enfermedad cardiovascular, pero independiente del resto de factores clásicos ⁽⁴⁷⁰⁾, por lo que sus niveles, a excepción de los defectos genéticos, están asociados mayoritariamente con la edad ^(486, 487), con lo que a medida que se cumplen años, sus niveles se incrementan y su asociación con el padecimiento de enfermedad cardíaca también.

Nuestros datos muestran en el GIAM, valores medios superiores a los establecidos como normales; teniendo en cuenta que los valores aumentan con la edad, podríamos afirmar que estas cifras en los infartados, estarían dentro del intervalo recomendado asociado a esa edad; ahora bien, aunque puedan considerarse como normales en esa edad, objetivamente podemos afirmar que son realmente altas. Según lo descrito por algunos autores, al considerar las cifras en función del género ⁽⁴⁸⁶⁾, se observa que son más elevados en hombres que en mujeres, hecho que no se observa en el grupo de pacientes de nuestro estudio, lo que pensamos que pueda deberse a que la mayoría de las mujeres son posmenopáusicas, y en este estado los valores de homocisteína aumentan significativamente ⁽⁴⁸⁸⁾.

Como se pudo comprobar en análisis anteriores, homocisteína es un factor bioquímico cuya concentración no está influida por el resto de FRCV clásicos, pero es un marcador de riesgo cardiovascular, como lo indican muchos trabajos y hemos podido comprobar por su asociación significativa al riesgo medido por las diferentes escalas.

Es un marcador que no presenta diferencias en sus valores para los grupos de familiares y sin antecedentes, algo que es esperable debido a la ausencia de asociación con los factores clásicos que son, en definitiva, los que pueden llegar a compartirse entre familiares.

De forma general, a medida que se han ido analizando los datos, se observa una posible mayor asociación con el riesgo cardiovascular del grupo de familiares, en relación a la mostrada por el grupo de sin antecedentes; además se puede apreciar que la prevalencia para la mayoría de los factores de riesgo clásicos, igual que para los valores de los marcadores bioquímicos de daño subclínico, es discretamente superior para el primero de los grupos, aunque sin llegar a conseguirse la significación estadística establecida. Esta falta de significación, para la mayoría de estos factores, pensamos que puede deberse no sólo a la variabilidad intraindividual de cada uno de ellos, sino a que la concentración de la mayoría de estos marcadores, entre individuos de alto y bajo riesgo, es tan pequeña, que poder demostrar diferencias estadísticamente significativas, implicaría incluir un número muy elevado de personas.

A lo largo del análisis de los marcadores de daño subclínico, de su relación con los FRCV clásicos y con el riesgo cardiovascular, nos han ido surgiendo cuestiones acerca de su posible utilidad clínica.

Como sabemos, en la actualidad, las herramientas utilizadas para predecir la probabilidad de riesgo de eventos cardiovasculares en la población general, son la evaluación de los FRCV clásicos. Sin embargo, para valorar el desarrollo subclínico de estas enfermedades, se requiere del análisis de los mecanismos moleculares y bioquímicos que acompañan al proceso aterogénico, subyacente a estas patologías. Algunos de los biomarcadores resultantes de estos mecanismos, según describen varios autores ^(326, 348, 404, 410, 458) y se ha comprobado en este estudio, se relacionan con los FRCV clásicos y el riesgo cardiovascular, completando la información aportada por los clásicos. Sin embargo, dado el carácter transversal de nuestro estudio, no se ha podido valorar su capacidad de informar sobre el estadio evolutivo de la aterosclerosis subclínica, para lo que hubiera hecho falta realizar un estudio prospectivo.

En cuanto a la relación de estos marcadores con los factores de riesgo clásicos, no se debe olvidar que algunos trabajos ^(342, 343, 434, 435, 442) describen correlación entre ellos, pero sin llegar a realizar el ajuste con otros factores (análisis multivariante); en nuestro estudio, hemos podido comprobar que existen factores confusores, principalmente la edad, que influyen en esas asociaciones.

Además, durante el análisis de los resultados nos surgen cuestiones tales como la posibilidad de que si en un individuo, tras comprobar la existencia de un mecanismo subclínico aterosclerótico, se controlan los factores clásicos promotores de esa enfermedad para evitar la progresión de este proceso, también los marcadores de daño subclínico quedarán afectados por ese control, por lo que podrían servir como biomarcadores de seguimiento. Son varios los trabajos ^(412, 413) que recogen la influencia del ejercicio, dieta, medicación, etc., sobre alguno de ellos, pero ¿podrían no sólo informar de la existencia de aterosclerosis subclínica, sino ser útiles en el seguimiento, tras el control de los FRCV clásicos?

Aunque hemos podido comprobar qué factores clásicos presentan mayor influencia sobre los biomarcadores de daño subclínico, también hemos llegado a plantearnos si podrían verse afectados los niveles de estos marcadores por la presencia individual o conjunta de varios factores de riesgo.

La utilidad de los biomarcadores en infartados no ha sido tratada en este trabajo, pero determinados autores ^(466, 469) proponen utilizarlos para el pronóstico después de padecer angina inestable o IAM, con el fin de mejorar la aplicación de las diferentes terapias.

En resumen, pensamos que son muchas las posibilidades que pueden llegar a ofrecer estos biomarcadores, aunque el principal objetivo para la mayoría de investigadores es poder utilizarlos, no sólo como información complementaria a la aportada por los FRCV clásicos, sino como predictores de futuros eventos cardiovasculares, incluso que puedan llegar a ser analizadas con técnicas estandarizadas de bajo coste económico y de tiempo.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1- La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular es elevada en el grupo de infartados, siendo su orden de frecuencia: sedentarismo, exceso de peso, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes mellitus. Así mismo, los marcadores bioquímicos inflamatorios y de daño endotelial se presentan muy elevados durante el desarrollo de esta patología.

2- Dislipemia y exceso de peso, son los factores de riesgo clásicos que presentan mayor frecuencia en familiares y sin antecedentes. En los primeros, los niveles de LDL colesterol y triglicéridos son más elevados, y además la probabilidad de presentar cifras más altas de PCR ultrasensible, IL-6 y mieloperoxidasa es superior. La edad es un factor muy influyente sobre los niveles de estos marcadores, así como de fibrinógeno, factor von Willebrand y homocisteína.

3- Existe asociación entre los marcadores de daño subclínico PCR ultrasensible e IL-6, y los procesos inflamatorios, dislipemia y obesidad, relacionados con la génesis de la aterosclerosis y desarrollo de enfermedad cardiovascular. Además, la dislipemia también se relaciona de manera importante con los marcadores bioquímicos oxidativos, anticuerpos anti-LDL oxidada y mieloperoxidasa.

Tanto los mecanismos de inflamación, oxidación como los de daño endotelial subclínicos, están muy asociados con el riesgo de futuros eventos cardiovasculares.

4- El ácido úrico en nuestro estudio, se comporta como un factor bioquímico con carácter prooxidante que se asocia con los niveles de anticuerpos anti-LDL oxidada y homocisteína.

5- Homocisteína es un marcador de daño endotelial subclínico independiente de los factores de riesgo clásicos, como se ha podido constatar en los grupos de familiares y sin antecedentes.

6- La edad, pertenecer al sexo masculino y presentar antecedentes familiares consanguíneos de cardiopatía isquémica, están fuertemente asociados al riesgo cardiovascular.

7- Existe mayor homogeneidad de factores de riesgo y marcadores bioquímicos de daño subclínico entre infartados y sus familiares, que entre los primeros y los que carecen de antecedentes de esta enfermedad.

CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2006.
- 2- Conthe P, Lobos JM. Definición y situación actual del riesgo cardiometabólico. *Rev Clin Esp.* 2008; 208:01-04.
- 3- Villar AF. Cardiovascular prevention in Spain. Promoting the use of recommendations. *Rev Esp Salud Pública.* 2004; 78:421-34.
- 4- Marrugat J, Medrano MJ, Tresserras R. La cardiopatía isquémica como causa principal de muerte en España: realidad epidemiológica, necesidades asistenciales y de investigación. *Clin Invest Arterioscl.* 2001; 13:262-70.
- 5- Villar F, Banegas JR, Rodríguez F, Rey J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc).* 1998; 110:321-7.
- 6- Chansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:1685-95.
- 7- Badimón JJ, Badimón L, Fuster V. Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria. *Clin Invest Arterioscl.* 2002; 14:258-71.
- 8- Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:184-95.
- 9- Villar F, Banegas JR. Reducir las enfermedades cardiovasculares. En: Álvarez A, Peiró S, editores. Informe SESPAS 2000. La Salud Pública ante los desafíos de un nuevo siglo. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2000.
- 10- Dawber TR. The Framingham Study: The epidemiology of Atherosclerotic Disease. *Ann Intern Med.* 1981; 94:286-90.
- 11- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA.* 1987; 257:2176-80.

12- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2006; 37:1503-07.

13- Molina P, Beltrán S, Ávila A, Escudero V, Górriz JL. ¿Es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular?, ¿cuál es su implicación en la progresión de la enfermedad renal crónica? *Nefrología (Sup Ext)*. 2011; 2:131-9.

14- Balanguer I. Los estudios longitudinales en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Salud Pública*. 2004; 78:149-66.

15- Kromhout D, Menotti A, Blackburn H, eds. *The Seven Countries Study. A scientific adventure in cardiovascular disease epidemiology*. Utrecht: Brouwer Offset; 1993.

16- Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation* 1963; 28:381-95.

17- The ERICA Research Group. The CHD risk-map of Europe. The 1st report of the WHO –Erica project. *Eur Heart J*. 1998; 9:1-36.

18- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M. Contribution of trends in survival and coronary-events rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 years results from 37 WHO MONICA project population. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. *Lancet*. 1999; 353:1547-57.

19- Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa R, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000; 355:688-700.

20- Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56:880-90.

21- Elosua R. La complicidad entre la salud pública y la asistencia sanitaria en la reducción de la mortalidad cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública*. 2008; 82:367-70.

22- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-52.

23- Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. *Circulation*. 1999; 99:1132-7.

24- Mc Govern P, Jacobs J, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, et al. Trends in acute coronary Heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: The Minnesota Heart Survey. *Circulation*. 2001; 104:19-24.

25- Abadal T, Varas C, Pérez I, Puid T, Balanguer I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54:1146-54.

26- Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al. Lipid profile of the Spanish population: the DRECE (Diet and Risk of Cardiovascular Disease in Spain) study. DRECE Study Group. *Med Clin*. 1999; 113:730-5.

27- Gómez A, Rubio MA, Gutiérrez JA, Gómez JA, Jurado C, Lapetra J, et al. Seguimiento de 1991 a 2004 de la mortalidad y factores de riesgo emergentes en una cohorte de población general española. Estudio DRECE II (Dieta y Riesgo de enfermedad cardiovascular en España). *Rev Esp Salud Pública*. 2008; 52:415-23.

28- Marín A, Medrano MJ, González J, Pintado H, Compaired V, Bárcena M et al. Risk of ischemic heart disease and acute myocardial infarction in a Spanish population observational, prospective study in a primary-care setting. *BMC Public Health*. 2006; 6:6-38.

29- Arauceta J, Pérez C, Foz M, Mantilla T, Serra L, Moreno B, et al. Tablas de evaluación de riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin*. 2004; 123:686-91.

30- Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Villa J, Pavesa M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigations. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52:707-15.

31- Pérez G, Pena A, Roset P, Masiá R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Girona, Spain, 1990-1992. *J Clin Epidemiol.* 1998; 27: 599-604.

32- Tormo MJ, García J, Cirera LI, Contreras J, Martínez G, Rodríguez M, et al, investigadores y colaboradores del estudio IBERICA-Murcia. *Epidemiología del infarto agudo de miocardio en la Región de Murcia: Estudio IBERICA.* Murcia: Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública; 2003.

33- Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. Variability in the in-Hospital Management of Acute Myocardial Infarction in Spain. (IBERICA Study). *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54:443-52.

34- Martín A, Bárcena M, Fustero MV, Tisaire J, Cucalón JM, González JS, et al. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y cardiopatía isquémica en un país mediterráneo. Informa preliminar del estudio Zaragoza (ZACARIS-I). *Clin Drug Invest.* 2002; 22:241-51.

35- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin.* 2005; 124:606-12.

36- Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Baro JL, Damián J, Álvarez R, Marín A. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:1260-6.

37- Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monterde D. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the Monica-Catalonia Study. *Eur Heart J.* 2005; 26:505-15.

38- Plan integral de la cardiopatía isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2004.

39- Álvarez J, Alonso M, Gallego J. Plan de atención sanitaria al Ictus. *Neurología* 2006; 21:717-26.

40- Villar F, Banegas JR, Dorado JM, Rodríguez-Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. En: Donado JM, Rodríguez F, editores. *Informe SEA 2007.* Madrid: Ergon; 2007.

41- Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Sociedad Española de Hipertensión- Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España. 2005. *Med Clin.* 2005; 125:24-34.

42- Maiques A, Villar F, Botrons C, Torcal J, Orozco D, Navarro J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares PAPPS. *Atención primaria* 2007; 39 (Suppl 3):15-26.

43- Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Clin Invest Arterioscl.* 2009; 21:124-50.

44- Plan Regional de Prevención y Control del Tabaquismo en la Comunidad de Madrid 2005-2007. Ministerio de Sanidad y consumo. 2005.

45- Tormo MJ. Situación de la cardiopatía isquémica en la Región de Murcia. Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud y Consumo; 2006.

46- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. Septiembre de 2011.

47- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte 2008 (citado marzo 2010). Disponible en: <http://www.ine.es>.

48- O'Donnel CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:299-310.

49- Banegas JR, López E, Rodríguez-Artalejo F. Riesgo cardiovascular. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid. *Semergen.* 2002; 28:229-31.

50- Baena JM, del Val JL, Tomás J, Martínez, JL, Martín R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:00-00.

51- Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:e1-e49.

52- Tabla de riesgo cardiovascular del estudio Framingham, por categorías. *Medifam*. 2001; 11:122-39.

53- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L. Estimación del riesgo coronario en España mediante ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:253-61.

54- Marín J. Age-related changes in vascular responses: a review. *Mech Ageing Dev*. 1995; 79:71-114.

55- Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Suppl*. 2006; 6:3G-12G.

56- Serrano PJ, Casanovas JA, Ferreira IJ. Impacto de las distintas estrategias en prevención cardiovascular. *Cardiovasc Risk Factors*. 2000; 9:250-8.

57- Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Enfermedad cardiovascular en la mujer: ¿por qué ahora? *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59:259-63.

58- Brochier ML, Arwinson P. Coronary heart risk factors in women. *Eur Heart J*. 1998; (Suppl A): A45-52.

59- Smirt FH, Veale AM, Alstad KS. Basal and supplemental blood pressures in relationship to life expectancy and hypertension symptomatology. *N Med J*. 1959; 58:711.

60- Koch-Wease J. The therapeutic challenge of systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1973; 289:481-2.

61- Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham Study. *Circulation*. 1980; 61:1183-7.

62- Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham study. *Circulation*. 1980; 61:1179-82.

63- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med*. 1993; 153:598-615.

64- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001; 345:1291-7.

65- Lewington S, Clarke R, Qizibash N, Peto R, Collins R. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360:1903-13.

66- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet*. 2000; 356:1955-64.

67- Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:968.e1-968.e94.

68- Joint British Societies guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, Heart UK, Primary Care Cardiovascular Society. The Stroke Association. *Heart*. 2005; 91 (Suppl V): v1-v52.

69- Gil B, Maldonado A, Soto JA, Gómez FJ. La presión de pulso como factor de riesgo vascular. *Rev Clin Esp*. 2002; 202:53-6.

70- Wolf-Mainer K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003; 289:2363-9.

71- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp*. 2002; 202:12-15.

72- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciano A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hipertensión magnitude and management in the elderly population in Spain. *Hypertens*. 2002; 20:2157-64.

73- Suárez C, del Arco C, Sáez T, Blanco F, Ruiz JM, Alonso M, et al. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en ancianos. Estudio EPICARDIAN. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51:965-71.

74- American Diabetes Association. Standard of Medical Care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl 1):13-61.

75- Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Jr. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004; 292:2495-9.

76- Hafner St, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339:229-34.

77- Hancu N, De Leiva A. La hiperglucemia como factor de riesgo cardiovascular. *Cardiovasc Risk Factors.* 2001; 10:263-8.

78- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzoni MG. On behalf of the GISSI-2 Investigators. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 22:1788-94.

79- Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:171-9.

80- Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54:751-63.

81- Sambola A, Fuster V, Badimón JJ. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56:1001-09.

82- Velarde MS, Prado MM, Carrizo TR, Abregú AV, Sánchez SS. Evaluación de disfunción endotelial en pacientes con diabetes tipo 2. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2007; 41:491-7.

83- The DCC T Research Group. Implementation of treatment protocols in the Diabetes control and Complications trial. *Diabetes Care.* 1996; 18:1415-27.

84- Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ.* 1998; 317:703-13.

85- Howard B. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol.* 1999; 84:28J-32J.

86- Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores. *Med Clin.* 2002; 119:458-63.

- 87- Pérez A, Wagner A, Corcoy R. Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Cardiovasc Risk Factors*. 2001; 10:271-6.
- 88- Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish Adaptation. *Rev Clin Esp*. 2009; 209:279-302.
- 89- Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dgenais GR, Lupien P, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation*. 1997; 95:69-75.
- 90- Gardner CH, Fortmann St, Krauss R. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA*. 1996; 276:875-81.
- 91-Serrano PJ, Casanovas JA, Ferreira IJ. Impacto de las distintas estrategias en prevención cardiovascular. *Cardiovasc Risk Factors*. 2000; 9:250-8.
- 92- Law MR, Wald NJ, Wu T, Hasckahaw A, Baley A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from de BUPA study. *BMJ*. 1995; 308:363-6.
- 93- Maiques A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno-Manzanaro P, García JM. Cálculo del riesgo coronario de los pacientes incluidos en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. *Aten Primaria*. 1995; 20:86-94.
- 94- Oya M. Colesterol-HDL y mortalidad cardiovascular en España. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51:988-90.
- 95- Badimón JJ, Santos-Gallego C, Badimón L. Importancia del colesterol HDL en la aterotrombosis. ¿De dónde venimos? ¿Hacia dónde vamos? *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 (Suppl 2):20-35.
- 96- Assman G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of followup at 8 years. *Eur Heart J*. 1998; 19 (Suppl A): 2A-11A.
- 97- Kwiterivich P. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 1998; 82:13Q-21Q.

98- Birjmohum RS, Hutten BA, Kastelein JP, Stroes E. Efficacy and safety of high –density cholesterol increasing compound. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:185-97.

99- Asman G, Schulte H, Von EA. Hypertriglyceridemia and elevated Lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 1996; 77:1179-84.

100- Austin MA, Hodkanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 1998; 81 (4A): 7B-12B.

101- Gotto A. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82:22Q-25Q.

102- Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en las consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio Hispalid. *Med Clin.* 2006; 127:331-4.

103- Falcó C, Estellés A, Aznar J. Lipoproteína (a), trombogénesis y fibrinólisis. *Clin Cardiovasc.* 2000; 18:27-32.

104- Tsimikas S, Brilakis E, Millar E, Mc Connell J, Lennon R, Kornman K, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 353:46-57.

105- Gram I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Forth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by inviter experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14 (Suppl 2):1-113.

106- Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000: *Med Clin (Barc).* 2003; 120:608-12.

107- Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: important of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2601-07.

108- Depres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:1039-49.

109- Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the low a Women's Health Study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2117-28.

110- Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: Division of Non-communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. World Health Organization Consultation of Obesity. 1998.

111- Hajer GR, van Haefen T, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2008; 29:2959-71.

112- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun M, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998; 338:1-7.

113- Aranceta J, Fox M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J y cols. *Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio Dorica. Edit Médica Panamericana, Madrid 2003.*

114- Morris JN, Raffle PAB, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet.* 1953; 2:1053-7.

115- Scott M, Grundy SM, Balady GJ. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. *Circulation.* 1998; 97:1876-87.

116- Varo JJ, Martínez JA, Martínez-González MA. Beneficios de la actividad física y riesgos del sedentarismo. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:665-72.

117- Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA.* 2003; 289:2379-86.

118- American Heart Association Committee on Smoking and Cardiovascular Disease, 1956. Cigarette smoking and cardiovascular disease: report of the American Heart Association. *Circulation.* 1960; 22 (Suppl 12):160-6.

119- Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease: combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med.* 1962; 266:796-801.

120- Department of Health and Human Service. The Health Consequences of Smoking: a Report of the Surgeon General. Washington: US Department of Health and Human Service; 2004: Disponible en: www.sugeongeneral.gov/library/smokingconsequences.

121- López V, Fernández JM, García JC, Castro A, García R, González-Valdayo M y col. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular. Importancia de la actuación desde la especialidad de cardiología. *Clín Cardiovasc.* 2000; 11:8-15.

122- Georgiev B. Smoking and cardiovascular disease. *Nauka cardiología.* 2000; 1: 30-35.

123- Hasdai D, Garratt K, Grill D, Lerman A, Holmes DR. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 1997; 336:755-61.

124- Grines C, Topol E, O'Neill W, George BS, Kereiakes D, Phillips H, et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 91:298-303.

125- He J, Vupputuri S, Allen Kr, Prerost M, Hughes J, Whelton P. Passive smoking and the risk of coronary heart disease a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med.* 1999; 340:920-6.

126- Plaza I, Villar F, Mata P, Pérez F, Maíquez A, Casanovas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53:815-37.

127- Karalliedde J, Viberti G. Hypertension and microalbuminuria: risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Curr Hypertens Rep.* 2005; 7:1-2.

128- González I. Microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 7(Supl A):31-43.

129- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Zubzanski L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in

cardiac practice: the emerging field of behavioural cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:637-51.

130- Martínez-González J, Llorente V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54:218-31.

131-Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 6 (Supl A): 21-30.

132- Davignon J, Ganz P. Atherosclerosis: Evolving vascular biology and clinical implications. *Circulation*. 2004; 109:27-32.

133- Llorente V, Badimón L. Bases celulares y moleculares de la acumulación de colesterol en la pared vascular y su contribución a la progresión de la lesión aterosclerótica. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51:633-41.

134- Guyton JR, Klemp KF. Development of the lipid-rich core in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 4-11.

135- Luscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists. Therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 2000; 102:2434-40.

136- Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Luscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation*. 1998; 97:2494-8.

137- Feron O, Dessy C, Moniotte S, Desager JP, Balligand JL. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest*. 1999; 103:897-905.

138- Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart*. 1999; 82:265-8.

139- Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ. Thrombus formation on ruptured atherosclerotic plaques and rethrombosis on evolving thrombi. *Circulation*. 1992; 86:III74-85.

140- Rodríguez C, Raposo B, Martínez-González J, Casaní L, Badimon L. Low density lipoproteins downregulate lysyl oxidase in vascular endothelial cells and in the arterial wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1409-14.

141- Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93:10417-22.

142- Khan BV, Parthasarathy SS, Alexander RW, Medford RM. Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1995; 95:1262-70.

143- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:1685-95.

144- Stoker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004; 84:1381-478.

145- Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Boren J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature.* 2002; 417:750-4.

146- Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14:421-30.

147- Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *ASH Education Book.* 2005; 1:436-41.

148- Sipahi I, Murat E, Schoenhagen P, Nicholis SJ, Ozduran V, Kapadia S, et al. Compensatory enlargement of human coronary arteries during progression of atherosclerosis is unrelated to atheroma burden: serial intravascular ultrasound observations from the REVERSAL trial. *Eur Heart J.* 2006; 27:1664-70.

149- Chobanian A, Dzau V. Renin angiotensin system and atherosclerotic vascular disease. In: Fuster V, Ross R, Topol E, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Philadelphia: Pippincott-Raven. 1996; 237-42.

- 150- Tanaka T. Molecular mechanisms regulating trafficking of immune-competent cells: role of cell adhesion molecules. *Nippon Rinsho*. 2005; 63:431-6.
- 151- Serrano M, Morte S, Álvarez V, Zugarramurdi P, Palacios M. El proceso inflamatorio de la enfermedad cardiovascular: nuevos marcadores. Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. 2001; 24:315-26.
- 152- Bombeli R, Schwartz BR, Harlan JM. Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), alpha5beta3 integrin, and GPIb alpha. *J Exp Med*. 1998; 187:329-39.
- 153- Antman EM, Selwyn P, Braunwald E, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. Tomo II. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2009: p. 1514-18.
- 154- Heath Data 2000. Texts, statistical databases, tables, graphics, health system diagrams. París: OECD Publications Service, 2000.
- 155- Sáez T, Suárez C, Blanco F, Gabriel R. Epidemiology of cardiovascular diseases in the Spanish elderly population. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51:864-73.
- 156- Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart*. 2009; 95:740-6.
- 157- Balaguer I. Control y prevención de las enfermedades cardiovasculares en el mundo. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57:487-94.
- 158- Boix R, Aragónés N, Medrano MJ. Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica en 50 provincias españolas. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:850-6.
- 159- O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:299-310.
- 160- Jousilanhti P, Puska P, Vartiainen E, Pekkanen J, Tuomilehto J. Parental history of premature coronary heart disease an independent risk factor of myocardial infarction. Study. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49:497-503.
- 161- Wang L, Fan C, Topol SE, Topol EJ, Wang Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science*. 2003; 302:157-81.

162- Helgadóttir A, Manolescu A, Thorleifsson G, Gretarsdóttir S, Jonsdóttir H, Thorsteinsdóttir U, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet.* 2004; 36:233-9.

163- Wang X, Ria M, Kelmenson PM, Eriksson P, Higgins DC, Samnegard A, et al. Positional identification of TNFSF4 encoding OX40 ligand, as a gene that influences atherosclerosis susceptibility. *Nat Genet.* 2005; 37:365-72.

164- Girelli D. Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging "golden dozen" loci. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35:671-82.

165- Palies E, Palmero C, García R, Stiefel P, Miranda ML, Martín V, et al. Influencia de los polimorfismos M235T del angiotensinógeno e I/D de la enzima convertidora de angiotensina sobre la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 1999; 113:164-8.

166- Yoshikazu M, Uichi I, Hitoshi E, Yukihiro H, Yoshitane S, Hironori N, et al. Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism in Essential Hypertension Based on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypert.* 1997; 10:786-9.

167- Senti M, Fernández-Fernández JM, Tomás M, Vázquez E, Elosua R, Marrugat J, et al. Protective effect of the KCNM1 E65K genetic polymorphism against diastolic hypertension in aging women and its relevance to cardiovascular risk. *Circ Res.* 2005; 97:1360-5.

168- Day INM, Wilson DI. Science, medicine, and the future: Genetics and cardiovascular risk. *BMJ.* 2001; 323:1409-12.

169- Elosua R, Demissie S, Cupples LA, Meigs JB, Wilson PWF, Shaefer EJ, et al. Obesity modulates the association among APOE genotype, insulin, and glucose in men. *Obesity Research.* 2003; 11:1502-08.

170- Lusis JA, Fogelman AM, Gregg C, Fonarow MD. Genetic basis of arteriosclerosis: Part I. *Circulation.* 2004; 110:1868-72.

171- Companioni O, Rodríguez F, Medina A, Rodríguez J. Variantes genéticas, riesgo cardiovascular y estudios de asociación de genoma completo. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:509-14.

172- Real JT, Chaves FJ, Ejarque I, García-García AB, Valldecabres C, Ascaso JF, et al. Major apolipoprotein B-100 mutations in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Physiol Res.* 2001; 50:337-43.

173- Cavalli SA, Hirata MH, Salazar LA, Diament J, Forti N, Giannini SD, et al. Apolipoprotein B gene polymorphism: prevalence and impact on serum lipid concentrations in hypercholesterolemic individuals from Brazil. *Clin Chem.* 2001; 47:348-351).

174- Boekholdt SM, Peters RJ, Fountoulaki K, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Molecular variation at the apolipoprotein B gene locus in relation to lipids and cardiovascular disease: a systematic meta-analysis. *Hum Genet.* 2003; 113:417-25.

175- Linsel-Nitschke P, Heeren J, Aherrahrou Z, Bruse P, Gieger C, Llig T, et al. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2010; 208:183-9.

176- Barter P. CETP and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2029-31.

177- Qing L, Rui-Xing Y, Ting-Ting Y, Lin M, Xiao-Li C, Xi-Yiang H, et al. Association of the GALNT2 gene polymorphisms and several environmental factors with serum lipid levels in the Mulao and Han populations. *Lipids in Health and Disease.* 2011; 10:206-11.

178- Kao JT, Wen HC, Chien KL, Hsu HC, Lin SW. A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet.* 2003; 12:2533-9.

179- Kisfali P, Mohás M, Maasz A, Hadarits F, Markó L, Horvatovich K, et al. Apolipoprotein A5 IVS3+476A allelic variant associates with increased triglyceride levels and confers risk for development of metabolic syndrome in Hungarians. *Circ J.* 2008; 72:40-3.

180- Fruchart-Najib J, Bauge E, Niculescu LS, Pham T, Thomas B, Rommens C, et al. Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 319:397-404.

181- Merkel M, Loeffler B, Kluger M, Fabig N, Geppert G, Pennachio LA, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem.* 2005; 280:21553-60.

182- Gutiérrez JI, Pérez F, Tamparillas M, Grasa JM, Calvo MT, Osuna C, et al. Polimorfismos en los genes cistationina beta-sintasa, y metilentetrahidrofolato reductasa como factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral. *Med Clin (Barc).* 2005; 124:281-4.

183- Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, McWilliams J, Henner WD, Taylor LLM, et al. Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. Correlation With Homocysteine Metabolism and Late-Onset Vascular Disease. *Circulation.* 1996; 94:3074-8.

184- Frost P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Na. Genet.* 1995; 10:111-3.

185- Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, Duell PB, Hess DL, Gluckman RA et al. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use a methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:1157-62.

186- Brown KS, Kluijtmans LA, Young IS, Woodside J, Yarnell JW, McMaster D, et al. Genetic evidence that nitric oxide modulates homocysteine: the NOS3 894TT genotype is a risk factor for hyperhomocystenemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1014-20.

187- Graus JP, Oliveriusova J, Sokolova J. The human cystathinine beta-synthase (CBS) gene: complete sequence, alternative splicing, and polymorphisms. *Genomics.* 1998; 52:312-24.

188- García MC, Baldellou A. Homocistinuria: ¿una gran desconocida? Claves para el diagnóstico en atención primaria. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67:534-41.

189- Carmona-Berriguete S, Arroyo-Bielsa A, Barrio-Rodríguez CA, Álvarez-Salgado A, Montero-Mendizábal RF. Características de la trombosis venosa profunda en pacientes con factor V Leiden y mutación G20210A del gen de la protrombina. *Angiología.* 2003; 55:322-30.

- 190- Soria JM. El componente genético de las alteraciones de la coagulación y de la trombosis. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009; 9:58B-65B.
- 191- Nolasco M, Salcedo M, Vázquez-Ortiz G. Activación del sistema plasminógeno-plasmina y el papel de PAI-1 en patologías humanas. *Cancerología* 2. 2007; 2:171-83.
- 192- Sirgo G, Pérez JL, Renes E, Rubio M, Paredes S, García A, et al. Polimorfismo genético 4G/5G del gen del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Implicaciones hemodinámicas (bajo gasto), pronósticas (mortalidad y complicaciones asociadas) y recuperación funcional. *Investigación Cardiovascular.* 2004; 7:116-30.
- 193- Scott L, Mohlke L, Bonnycastle L, Willer C, Li Y, Duren W, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science.* 2007; 316:1341-5.
- 194- Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet.* 2009; 41:899-904.
- 195- Stacey SN, Sulem P, Masson G, Gudjonsson SA, Thorleifsson G, Jakobsdottir M, et al. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2009; 41:909-14.
- 196- Damani SB, Topol EJ. Future use of genomics in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1933-40.
- 197- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Henstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2007; 357:443-53.
- 198- Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. *JAMA.* 2003; 290:947-9.
- 199- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003; 290:891-7.

200- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290:898-904.

201- Magnus PMB, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: Time to end the "only 50%" myth. *Arch Intern Med*. 2001; 161:2657-60.

202- Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003; 290:932-40.

203- Rooss R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.

204- Gurfenkel EP, Bozovic GE. Marcadores séricos de la actividad inflamatoria como factores predictivos de los episodios cardiovasculares. *Cardiovasc risk factors*. 2000; 9:141-9.

205- Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1971; 136:612-4.

206- Szalai AJ. The biological functions of C-reactive protein. *Vasc Pharmacol*. 2002; 39:105-07.

207- Szalai A, Briles D, Volanakis J. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol*. 1995; 155:2557-63.

208- Ramadori G, Christ B. Cytokines and the hepatic acute-phase response. *Semin Liver Dis*. 1999; 19:141-55.

209- Boguslawski G, Labarrere C. The rol of C-reactive protein as a cardiovascular risk predictor. *Polish J Cardiothorac Surg*. 2006; 3:16-28.

210- Ferri C, Croce G, Cofini V, De Berardinis G, Grassi D, Casale R, et al. C-reactive protein: interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2007; 13:1631-45.

211- Jalal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis? *Hypertension*. 2004; 44:1-6.

212- Perdiz P, Wacher N, Laredo-Sanchez F, Halabe CJ, Lifshitz A. Circadian variation of human acute phase response. *Arch Med Res.* 1996; 27:157-63.

213- Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated highsensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem.* 2000; 46:461-8.

214- Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem.* 2001; 47:418-25.

215- Chenillot O, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Wagner C, Siest G. High-sensitivity C-reactive protein: biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38:1003-11.

216- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102:2165-8.

217- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2002; 106:1436-41.

218- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105:1135-43.

219- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 103:1194-7.

220- Grima A, León M, Ordóñez R. El síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol. Supl.* 2005; 5:16D-20D.

221- McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, et al, for the Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med.* 1996; 334:884-90.

222- Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem.* 2001; 47:2-30.

223- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:29-38.

224- Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PWF. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2004; 110:380-5.

225- Wood WG, Ludemann J, Mitusch R, Heinrich J, Maass R, Frick U. Evaluation of a sensitive immunoluminometric assay for the determination of C-reactive protein (CRP) in serum and plasma and the establishment of reference ranges for different groups of subjects. *Clin Lab.* 2000; 46:131-40.

226- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 103:1194-7.

227- Van DMI, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2002; 33:2750-5.

228- Piñon P, Kaski JC. Inflamación, atherosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistina C ¿Nuevas aportaciones o información redundante? *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59:247-58.

229- Marnell LL, Mold C, Volzer MA, Burlingame RW, Du Clos TW. C-reactive protein binds to Fc gamma RI in transfected COS cells. *J Immunol.* 1995; 155:2185-93.

230- Bharadwaj D, Stein MP, Volzer M, Mold C, Du Clos TW. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is fc gamma receptor II. *J Exp Med.* 1999; 190:585-90.

231- Verma S, Yeh ET. C-reactive protein and atherothrombosis—beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285:1253-6.

232- Chang M-K, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. From the Cover: C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *J Clin Invest*. 2002; 99:13043-8.

233- Libby P, Aikawa M. Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability. *Clin Cardiol*. 2003; 26:11-4.

234- Gimbrone MA, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest*. 1997; 99:1809-13.

235- Thurberg BL, Collins T. The nuclear factor kappa B/inhibitor of kappa B autoregulatory system and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1998; 9:387-96.

236- Rosenson RS, Tangley CC. Antiatherotrombotic properties of statins. *JAMA*. 1998; 279:1643-50.

237- Koyanagi M, Egashira K, Kitamoto S, Ni W, Shimokawa H, Tayeka M et al. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis. *Circulation*. 2000; 102:2243-8.

238- Smith PL, Lombardi G, Foster GR. Type I interferons and the innate immune response--more than just antiviral cytokines. *Mol Immunol*. 2005; 42:869-77.

239- Aguzzi A, Heikenwalder M. Prions, cytokines, and chemokines: a meeting in lymphoid organs. *Immunity*. 2005; 22: 145-54.

240- Ohsuzu F. The roles of cytokines, inflammation and immunity in vascular diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2004, 11: 313-21.

241- García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52:990-1003.

242- Pradham AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286:327-34.

243- Papanicolau DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998; 128:127-37.

244- Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002; 252:283-94.

245- Kande T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jap Heart J.* 2004; 45:183-93.

246- Ito T, Ikeda U. Inflammatory Cytokines and Cardiovascular Disease. *Curr Drug Targets.* 2003; 2:257-9.

247- Domínguez A, Abreu P, García MJ, de la Rosa A, Vargas M, Marrero F. Ritmo luz/oscuridad de las citosinas proinflamatorias en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56:555-60.

248- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420:868-74.

249- Bossowska A, Kiersnowska-Rogowska B, Bossowski A, Galar B, Sowinski P. Cytokines in patients with ischaemic heart disease or myocardial infarction. *Cardiol.* 2003; 59:105-14.

250- McCarthy MF: Interleukin-6 as central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol, and pentoxifylline. *Med Hypotheses.* 1999; 52:465-77.

251- Ridker P, Rifai N, Stampfer M, Hennekens C. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000; 101:2149-53.

252- Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D. Fibrinogen as a risk for coronary heart disease. *Eur Heart J.* 1998; 19 (Suppl H):H11-H7.

253- Green FR: Fibrinogen polymorphism and atherothrombotic disease. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 936:549-59.

254- Rosenson RS. Myocardial injury, the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:93-8.

255- Wong ND, Ridker PM. Thrombosis, inflammation and infection. En: Wong ND, Black HR, Gardin JM, Eds: Preventive Cardiology. Mc Graw-Hill, Heath Professions Division; 2000: p. 269-86.

256- Cairns JA, Lewis HD, Meade TW, Sutton GC, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease: Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 1995; 108 (Suppl):380S-400S.

257- Green FR: Fibrinogen polymorphisms and atherothrombotic disease. Ann NY Acad Sci. 2001; 936:549-59.

258- Sweetman PM, Thomas HF, Yarnell JWG, Bswick AD, Baker IA, Elwood PC. Fibrinogen viscosity and the ten year incidence of ischaemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Studies. Eur Heart J. 1996; 18:14-20.

259- Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Imeson JD, Melows S, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. Lancet. 1986; 2:533-7.

260- Assmann G, Cullen P, Heinrich J, Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Münster Heart Study (PROCAM). Prospective Cardiovascular Münster Study. Isr J Med Sci. 1996; 32:364-70.

261- Ruidavets J-B, Ducimetière P, Evans A, Montaye M, Haas B, Bingham A, et al. Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). BMJ. 2010; 341:1146-52.

262- Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women: Scottish Heart Health Study. Eur Heart J. 1998; 19:55-62.

263- Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. J Am Coll Cardiol. 1999; 33:1347-52.

264- Meade TW. Fibrinogen and cardiovascular disease. J Clin Pathol. 1997; 50:13-15.

265- Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Labrot B, Müller-Berninger R, et al. Ten-year follow-up results from the Göttinger Risk . Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis*. 1997; 129:221-30.

266- Mach F, Schönbeck U, Suklova GK, Bourcier T, Bonnefoy JY, Pober JS, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:1931-6.

267- Garlich CD, Eskafi S, Raaz D, Schmidt A, Ludwig J, Hermann M, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart*. 2001; 86:649-55.

268- Liang JS, Sipe JD. Recombinant human serum amyloid A (apoSAAp) binds cholesterol and modulate cholesterol flux. *J Lipid Res*. 1995; 63:37-46.

269- De Beer MC, Webb NR, Wroblewski JM, Noffsinger VP, Rattery DL, Ji A, et al. Impact of serum amyloid A on high density lipoprotein composition and levels. *Lipid Res*. 2010; 51:3117-25.

270- Marhaug G, Dowton SB. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995; 8:553-73.

271- Seshadri N, Robinson K. Homocysteine and coronary risk. *Curr Cardiol Rep*. 1999; 1:91-8.

272- Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr*. 1998; 157 (Suppl 2):S40-S44.

273- Janson J, Galarza CR, Murúa A, Quintana I, Przygoda P, Waisman G, et al. Prevalence of hiperhomocysteinemia in an elderly population. *Am J Hypertens*. 2002; 15:394-97.

274- Tiemeier H, van Tuijl R, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler M. Vitamin B12, Folate, and Homocysteine in Depression: The Rotterdam Study. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:2099-101.

275- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998; 338:1042-50.

276- McCully KS. La revolución de la homocisteína: la medicina en el Nuevo milenio, I y II. *Cardiovascular*. 1999; 20:1-17.

277- Nordström M, Kjellstrom T. Age dependency of cystathionine beta-synthase activity in human fibroblasts in homocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Atherosclerosis*. 1998; 139:231-6.

278- Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:10193-7.

279- Mc Cully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nature Med*. 1996; 2:386-9.

280- Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest*. 1991; 88:1906-14.

281- Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr*. 1996; 126:1285S-9S.

282- Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Watanabe T. Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 272:182-5.

283- Khajuria A, Houston DS. Induction of homocysteine tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood*. 2000; 96:966-72.

284- Durand P, Lussier-Cacan S, Blanche D. Acute methionine load induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J*. 1997; 11:1157-68.

285- Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with pre-existing coronary heart disease. *Stroke*. 2003; 34:632-3.

286- Brown JC, Rosenquist TH, Monaghan DT. ERK2 activation by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 251:669-76.

287- Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20:707-27.

288- Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation.* 1997; 96:1745-9.

289- Bautista LE, Arenas IA, Peñuela A, Martínez L. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Esp.* 2002; 55:82-7.

290- Franklin H, Epstein MD. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998; 338:1042-50.

291- Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest.* 1996; 98:5-7.

292- Rodríguez Pérez JC. Homocisteína, hipertension arterial y genes. *Nefrología.* 2002; 22 (Suppl 2):14.

293- Suárez I, Gómez JF, Ríos JJ, Barbado FJ, Vázquez JJ. La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Int (Madrid).* 2001; 18:211-7.

294- Ruggeri AM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res.* 2007; 120 (Suppl 1):S5-S9.

295- Rand JH, Glanville R, Wu X, Ross JM, Zangari M, Gordon RE, et al. The significance of subendothelial von Willebrand Factor. *Thromb Haemost.* 1997; 78:445-50.

296- Morange PE, Simon C, Alessi MC, Luc G, Arveile D, Erieres J, et al. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Circulation.* 2004; 109:1343-8.

297- Yamashita A, Sumi T, Goto S, Hoshiya Y, Nishihira K, Kawamoto R, et al. Detection of von Willebrand factor and tissue factor in platelets-fibrin rich coronary thrombi in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006; 97:26-8.

298- Lip GYH, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res.* 1997; 34:255-65.

299- Yarnell J, Mc Crum E, Rumley A, Patterson C, Salomaa V, Lowe G, et al. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Option Haemostasis Study. *Eur Heart J.* 2005; 26:332-42.

300- Virgós B, Nebra A, Suárez M.A, Cornudella R. Factor de von Willebrand, lesión endotelial y cardiopatía isquémica. *Med Intensiva* 2008; 32:103-09.

301- Lip G, Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res.* 1997; 34:255-65.

302- Sadler JE, Lentz SR, Sheehan JP, Tsiang M, Wu Q. Structure-function relationships of the thrombin-thrombomodulin interaction. *Haemostasis.* 1993; 23:183-93.

303- Ohdama S, Takano L, Miyake S, Kubota T, Sato K, Aoki N. Plasma thrombomodulin as a marker of vascular injuries in collagen vascular diseases. *Am J Pathol.* 1994; 101:109-13.

304- Juhan-Vague I, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activatorinhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost.* 2003; 1:1575-9.

305- Itabe H. Oxidative modification of LDL: its pathological role in atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 37:4-11.

306- Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet.* 1994; 344:793-95.

307- Ross R, Fuster V. La patogenia de la aterosclerosis. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. *Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria.* Barcelona: Springer-Verlag Ibérica S. A.; 1997:489-508.

308- Berliner J, Heinecke J. The role of oxidized lipoproteins in the atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20:700-27.

309- Gens YJ, Kodama T, Hanson G. Differential expressions of scavenger receptor isoforms during monocyte-macrophage differentiation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14:798-806.

310- Kopprash S, Pietzsch J, Kuhlisch E, Fuecker K, Temelkova-Kurktschiev T, Henefeld M, et al. In vivo evidence for increased oxidation of circulating LDL in impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2000; 51:3102-06.

311- Ehara S, Ueda M, Naruko T. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001; 103:1955-60.

312- Wang X, Greilberger J, Ratsched M, Jurgens G. Oxidative modifications of LDL increase its binding to extracellular matrix from human aortic intima: influence of lesion development, lipoprotein lipase and calcium. *J Pathol.* 2000; 195:244-50.

313- Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Circulating oxidized low-density lipoproteins (LDL) is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinically healthy 58-year old man (AIR study). *J Intern Med.* 2002; 252:440-7.

314- Song W, Borth JL, Yu Y, Lu K, Dushti A, Huang V, et al. Effects of oxidized and glycated LDL on gene expression in human retinal capillary pericytes. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2005; 46:2974-82.

315- Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherosclerosis: Evolving Vascular Biology and Clinical Implications. *Circulation.* 2004; 109:2-7.

316- Tialal J, Devaraj S. The role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Nutr.* 1996; 126:S1053-7.

317- Palinski W, Rosenfeld ME, Ylä-Herttuala S, Gurtneer GC, Socher SS, Butler SW, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 86:1372-6.

318- Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S. Clinical significance of antibody against oxidized low density lipoprotein in

patients with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:775-9.

319- Garrido-Sánchez L, Chinchurreta P, Tinahones-Madueño F. Los anticuerpos frente a las formas modificadas de la LDL. Un tema por dilucidar. *Cin Invest Arterioscl.* 2005; 17:297-300.

320- Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Morooka S. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:1871-76.

321- Lehtimäki T, Lehtinen S, Solakivi T, Nikkilä M, Jaakkola O, Jokela H, et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:23-7.

322- George J, Harats D, Bakshi E, Adler Y, Levy Y, Gilburd B, et al. Anti-oxidized low density lipoprotein antibody determination as a predictor of restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Immunol Lett.* 1999; 68:263-6.

323- Yla-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, Picard S, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb.* 1995; 14:32-40.

324- Kiener PA, Rankin BM, Davis PM, Yocum SA, Warr GA, Grove R. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1995; 15:990-9.

325- Virella GT, Munoz JF, Galbraith GM, Gissinger C, Chassereau CH, Lopes-Virella MF. Activation of human monocyte-derived macrophage by immune complexes containing low density lipoprotein. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995; 75:179-89.

326- Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin 1 induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med.* 1984; 160:618-23.

327- Gounopoulos P, Merki E, Hansen LF, Choi SH, Tsimikas S. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential

clinical applications in cardiovascular disease. *Minerva Cardioangiol.* 2007; 55:821-37.

328- Sánchez JF, Crespo L, Fernández L, Pereira G, Cámara C, Costo A. Atorvastatina, anticuerpos LDL oxidada y su relación con la edad. *Med Clin (Barc).* 2011; 136:199-201.

329- Iwamoto H, Morita Y, Kobayashi T, Gasegawa E. Subunit structures of three human myeloperoxidases. *J Biochem.* 1988; 103:688-92.

330- Morishita Y, Morishima Y, Ogura M, Nagai Y, Ohno P. Biochemical characterization of human myeloperoxidase using three specific monoclonal antibodies. *Eur J Haematol.* 1988; 41:420-8.

331- Van Den Abbeele A, Pourtois M, Courtois P, Fluoride inhibition of SCN and CI peroxidase activities in whole saliva and of recombinant myeloperoxidase. Influence of pH and hydrogen peroxide concentration. *J Biol Buccale.* 1992; 20:219-24.

332- Edwards SW, Hughes V, Barlow J, Bucknall R. Immunological detection of MPO in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Biochem J.* 1988; 250:81-5.

333- Wolf H, Panthans A, Zebhauser M, Meurer M. Comparison of three methods to detect white blood cells in semen leukocyte esterase dipstick test granulocyte elastase enzymeimmunoassay, and peroxidase cytochemistry. *Fertil Steril.* 1992; 58:1260-2.

334- Bradley PP, Priebat PA, Christensen RD, Rothstein GR. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol.* 1982; 78:206-9.

335- Kettle AJ, Winterbuorn CC. Assays for the chlorination activity of myeloperoxidase. *Methods in Enzymology.* 1995; 233:502-12.

336- García OH, Pereira N, Flores RM. Enzimas generadoras de especies reactivas de oxígeno. *Rev cub Invest Biomed.* 1998; 17:190-7.

337- Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nagra RM. Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1997; 78:97-107.

338- Choi HK. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: meta-analysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol.* 2001; 28:1584-90.

339- Niggemann B, Stiller T, Magdorf K, Wahn U. Myeloperoxidase and eosinophil cationic protein in serum and sputum during antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Mediators Inflamm.* 1995; 4: 282-8.

340- Koller DY, Gotz M, Eichler I, Urbanek R. Eosinophil activation in cystic fibrosis. *Thorax.* 1995; 49:496-9.

341- Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. Myeloperoxidase and coronary arterial disease: from research to clinical practice. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91:11-9.

342- Zhang R, Brennan ML, Fu X. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA.* 2001; 286:2136-42.

343- Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW. Myeloperoxidase: an inflammatory enzyme for generating dysfunctional high density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21:322-8.

344- Malle E, Marsche G, Panzenboeck U, Sattler W. Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 445:245-55.

345- Nambi V. The use of myeloperoxidase as a risk marker for atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2005; 7:127-31.

346- Ahang R. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary disease. *JAMA.* 2001; 286: 2136-42.

347- Zhang R, Brennan ML, Fu X. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA.* 2001; 286:2136-42.

348- Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG, et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:159-65.

349- Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E. Oxidative stress in critical patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2003; 31:1048-52.

350- Shapiro SD. Matriz metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr Opin Cell Biol.* 1998; 10:602-8.

351- Shonbeck U, Mach F, Sukhova GK, Murphy C, Bonnefoy JY, Fabunmi RP, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth cells by T lymphocytes: a role for CD40 signalling in plaque rupture? *Circ Res.* 1997; 81:448-54.

352- Chen LY, Mehta P, Mehta JL. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function. *Circulation.* 1996; 93: 1740-6.

353- Newman P, To SST, Robinson BG, Hyland VI, Schrieber L. Effect of gold sodium thiomalate and its thiomalate component on the in vitro expression of endothelial cell adhesion molecules. *J Clin Invest.* 1995; 94: 1864-71.

354- Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest.* 1997; 99: 1809-13.

355- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet.* 1998; 351:88-92.

356- García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica. Marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1999; 52:990-1003.

357- Bohórquez-Sierra JC. Metaloproteinasas de matriz: su implicación de las enfermedades vasculares periféricas. *Angiología.* 2006; 58:269-77.

358- Freisa X, Heras M, Ortiz J, Argiró S, Guasch E, Doltra A, et al. Utilidad de la determinación de endotelina-1 en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:105-10.

359- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000; 68:437-46.

360- Pemberton CJ. Hypertensión, cardiotrophin-1, and gp 130: three points to heart failure? *J Hypertens*. 2007; 25:2008-10.

361- Centro Regional de Estadística de Murcia. Áreas de Salud de la Región de Murcia 2010. Disponible en: <http://www.crem.es>.

362- Indicadores para la evaluación de los programas de control del tabaquismo. Dirección general de salud pública y sanidad exterior. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009.

363- Ramírez AN. Identificación precoz de bebedores de riesgo en empleados públicos de la provincia de Cádiz. *Med Segur Trab*. 2010; 56:132-46.

364- Guía de educación sanitaria sobre actividad física de tiempo libre. Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 2002.

365- Cordero A, Fácila L, Galve E, Mazón P. Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 (Supl 1):101-15.

366- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific tissues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:13-18.

367- Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:S1-S266.

368- Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín AL, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología*. 2007; 26:658-65.

369- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57:634-8.

370- Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of Clinical Chemistry*. 2ª ed. WB Saunders Co; 1994.

371- Henry JB. *El laboratorio en el diagnóstico clínico*. Madrid: Marbán; 2005.

372- Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. Masson; 2002.

373- Prieto Valtueña JM. La clínica y el laboratorio. Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploración de los síndromes, cuadro biológico de las enfermedades. 21 Ed. Elsevier-Masson, SA. Madrid. 2010.

374- Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem.* 1986; 23:1-25.

375- Myers GL, Millar WG, Coresh J, Fleming J, Grenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clin Chem.* 2006; 52:5-18.

376- Fossati P, Prencipe L, Berti G. Direct Enzymic Assay of uric acid in serum and urine. *Clin Chem.* 1980; 26:227-31.

377- Amores-Sánchez MI, Medina MA. Methods for the determination of plasma total homocysteine: a review. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38:199-204.

378- Jacosen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem.* 1998; 44:1833-43.

379- Pearson TA, Mensah G, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease; Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107:499-511.

380- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guidelines, Fourth Edition, NCCLS Document H21-A4. USA, 2003.

381- De Cristofaro R, Landolfi R. Measurement of plasma fibrinogen concentration by the prothrombin-time-derived method: applicability and limitations. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998; 9:251-9.

382- Franchini M, Capra F, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications. *Thrombosis Journal.* 2007; 14:1-5.

383- Páramo JA, Orbe J, Beloqui O, Colina I, Benito A, Rodríguez JA, et al. Asociación de marcadores inflamatorios y aterosclerosis subclínica en relación con la edad en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:361-5.

384- Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics. *Arch Intern Med*. 2001; 61:2657-60.

385- Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease. Debunking the only 50% myth. *JAMA*. 2003; 290:947-9.

386- Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:1030-40.

387- Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol*. 1998; 27:599-604.

388- Marrugat J, Masia R, Elosua R, Covas M. Cardiovascular protective factors: can they explain for differences in morbidity between the Mediterranean and the anglo-saxon population? *Cardiovascular Risk Factors*. 1998; 8:128-37.

389- Martínez J, Lapuerta L, Díez P. Tabaco e infarto de miocardio en la provincia de Soria. *Clin Invest Arterioscl*. 2003; 15:140-6.

390- Moreno C, Turumbay J, García V, Ezpeleta I, de los Arcos E, Manrique A, et al. El infarto de miocardio en la población de 25-74 años de Navarra. Incidencia, letalidad y tratamiento en el período 1997-98. Estudio IBÉRICA. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005; 40:205-13.

391- Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guayar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, y cols. Justificación y métodos del estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España (ENRICA). *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:876-82.

392- Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano PL, Jiménez J, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALID. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127:331-4.

393- Belza MJ, Quiroga J, Beland F, Zunzunegui MV. La hipertensión en las personas ancianas: prevalencia, conocimiento, tratamiento y control. *Aten Primaria*. 1997; 19:367-71.

394- Feig DL, Kang DH, Jonson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359:1811-21.

395- Gil E, Zorrilla B, Ortiz Y, Martínez M, Donoso E, Nogales P, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid: estudio PREDIMERC. *Gac Sanit*. 2010; 24:233-40.

396- Angri N, Weiner DE. Uric acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, culprits, and circles. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:247-50.

397- Cerezo J, Tormo MJ, Navarro C, Rodríguez-Barranco M, Marco R, Egea JM y col. Diabetes y Obesidad en la población adulta de la Región de Murcia. Murcia: Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:1411-9.

398- Bertomeu V, Castillo-Castillo Y. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008; 8:2E-9E.

399- Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2010-2012. Murcia: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2010.

400- Lemos JA, Lloyd-Jones D. Multiple biomarker panels for cardiovascular risk assessment. *N Engl J Med*. 2008; 358:2172-4.

401- Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008; 15:2107-16.

402- Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*. 1994; 41:16-81.

- 403- Ershler WB, Keller ET. Age-associated interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med.* 2000; 51:245-70.
- 404- Wu DM, Chu NF, Shen MH, Chan JB. Plasma C-reactive protein levels and their relationship to anthropometric and lipid characteristics among children. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56:94-100.
- 405- Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. Relation of acute-phase reaction and endotelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005; 26:473-9.
- 406- Tande I, Bertoldi L, de Queiroz A, Texeira NR. Impacto de la Proteína C Reactiva en el Riesgo Cardiovascular de Adolescentes. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94:567-73.
- 407- Cachofeiro V, Miana M, Martín-Fernández B, de las Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes.* 2006; 4:195-204.
- 408- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115:911-9.
- 409- Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B y cols. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:1051-8.
- 410- Muennig P. The body politic: the relationship between stigma and obesity-associated disease. *BMC Public Health.* 2008; 21:128-32.
- 411- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2362-74.
- 412- Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290:961-7.
- 413- Dvorakova-Lorenzova A, Suchanek P, Havel PJ. The decrease in C-reactive protein concentration alter diet and physical activity induced weight

reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. *Metabolism*. 2006; 55:359-65.

414- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese human. *Endocrinology*. 2004; 145:2273-82.

415- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347:305-13.

416- Thorand B, Baumert J, Chambless L, Kolb H, Meisinger C, Koenig W y cols. Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:398-405.

417- Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilatation and nitric oxide production. *Diabetes*. 2000; 49:1231-8.

418- Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res*. 2002; 10:97S-104S.

419- Roh EJ, Lim JW, Ko KO, Cheon EJ. A useful predictor of early atherosclerosis in obese children: serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Korean Med Sci*. 2007; 22:192-7.

420- Oliveira AC, Oliveira AM, Almeida MS, Silva AM, Adan L, Adeia AM. Alanine aminotransferase and high sensitivity C-reactive protein: correlates of cardiovascular risk factors in youth. *J Pediatr*. 2008; 152:337-42.

421- Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Dominguez-Garrido N, Rio-Camacho GD, Rovira A. High sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 1-4.

422- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic síndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004; 140:167-74.

423- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108:414-9.

424- Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yr D, et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55:2357-64.

425- Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J, y cols. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1154-9.

426- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286:327-34.

427- Vozarova B, Fernández-Real JM, Knowler WC. The interleukin-6 (-1774) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Hum Genet*. 2003; 112:409-13.

428- Krong-Madsen R, Plomgaard P, Moller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF-alpha and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291:10-14.

429- Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martín A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexos de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 2007; 22:511-27.

430- Murciano J, Martínez-La Huerta JJ, Albert E. Relación de la concentración plasmática de fibrinógeno con la edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular. *Aten Primaria*. 2001; 27:417-21.

431- Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Ulrich K. Determinants of plasma fibrinogen: Relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey, 1989-1990. *Arteriosclerosis Thromb*. 1992; 12:780-8.

432- Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H, et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of MI in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest*. 1994; 24:444-53.

433- Páramo JA, Orbe J, Beloqui O, Colina I, Benito A, Rodríguez JA, et al. Asociación de marcadores inflamatorios y aterosclerosis subclínica en relación con la edad en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:361-5.

434- Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs*. 1997; 54 (Suppl 3):32-40.

435- Lee AJ, Lowe GDO, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Study. *Br Heart J*. 1993; 69:338-41.

436- Abellán J, Hernández F, García-Galbís JA, Gómez JB, Madrid J, Martínez A, et al. Los nuevos factores de riesgo cardiovascular. *Hipertensión*. 2001; 18:171-85.

437-Murciano J, Martínez-La Huerta JJ, Albert E. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. Estado actual de la investigación. *Semergen*. 1998; 24:290-8.

438- Reitter RJ. Oxidative processes and antioxidative mechanisms. *FASEB J*. 1995; 9:526-33.

439- Preston RA, Ledfors M, Masterson BJ, Baltodano NM, Memon A, Alonso A. Effects of severe, uncontrolled hipertensión on endotelial activation: soluble vascular cell adhesión molecule-1, soluble intercellular adhesión mollecule-1 and von Willebrand factor. *J Hypertension* 2002; 20:871-7.

440- Lip GY, Edmunds E, Martin SC, Jones AF, Blann AD, Beepers DG. A pilot study of homocysteine levels in essential hypertension: relationship to von Willebrand factor, an index of endothelial damage. *Am J Hypertens*. 2001; 14:627-31.

441- Blann AND, Waite MAX. Von Willebrand factor and soluble E-selectin in hypertension: influence of treatment and value in predicting the progression of atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 1996; 7:143-7.

442- Hubock Z, Umnerova V, Heller S, Peleska J, Jindra A, Jächymova M, et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-makers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens.* 2002; 16:557-62.

443- Virgos B, Nebra AC, Suárez MA, Cornudella R, Portero P, Morón A, y col. Elevación del factor de von Willebrand y D-dímeros en pacientes con hipertensión arterial, lesión endotelial y cardiopatía isquémica. *Hipertensión.* 2004; 21:290-5.

444- Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde O, Nordrehaug J. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 1995; 24:704-9.

445- Robinson K, Mayer E, Miller D, Green R, Van LF, Gupta A et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation.* 1995; 92:2825-30.

446- Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2003; 26:137-46.

447- Ubbink JB, Vermaak WJ, Delport R, Van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57:47-53.

448- Bostom A, Brosnan JT, Hall B, Nadeau MR, Selhub J. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis.* 1995; 116:59-62.

449- Arnadóttir IM, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysel H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand Clin Lab Invest.* 1996; 56:41-6.

450- Calvo F, Aguillo E, Blasco C, Lorenzo MA, Faure E. Diabetes mellitus II. Homocisteína basal y factores asociados. *AV Diabetol.* 2000; 16:189-94.

451- Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxy-nitrate multiple reactions, free radical formation and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1999; 372:285-94.

452- Suárez I, Gómez JF, Ríos JJ, Barbado FJ, Vázquez JJ. La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Interna*. (Madrid). 2001; 18:211-7.

453- Buoshey C, Beresford S, Ommen G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995; 24:1049-57.

454- Brown DW, Giles WH, Burke W, Greenlund KJ, Croft JB. Familial aggregation of early-onset myocardial infarction. *Commun Genet*. 2002; 5:232-8.

455- Oya M. Colesterol-HDL y mortalidad cardiovascular en España. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51:888-90.

456- Natarajan P, Ray K, Cannon CP. High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:1283-99.

457- Young CE, Karas RH, Kuvin JT. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease. *Cardiol Rev*. 2004; 12:107-19.

458- Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2005; 112:25-31.

459- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger J, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999; 106:506-12.

460- Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong LA, Kuller LH, Arnold AM, et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the-174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:2066-71.

461- Doo YC, Han SJ, Lee JH, Cho GY, Hong KS, Han KR, et al. Associations among oxidized low-density lipoprotein antibody, C-reactive protein, interleukin-

6, and circulating cell adhesion molecules in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2004; 93:554-8.

462- Maresca G, Di Blasio A, Marchili R, Di Minno G: Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:1368-77.

463- Sánchez P, Rodríguez M, Villacorta E, Albarán C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59:441-7.

464- Espiñosa RA. El Fibrinógeno: Factor de Riesgo Cardiovascular. *Invest. Clín.* 2002; 43:291-301.

465- Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo P, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1812-8.

466- Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jap Heart J.* 2004; 45:183-193.

467- Aggarwal A, Schneider DJ, Terrien EF, Gilbert KE, Dauerman HL. Increase in interleukin-6 in the first hour after coronary stenting: an early marker of the inflammatory response. *J Thromb Thrombolysis.* 2003; 15:25-31.

468- Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:7-12.

469- Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction: Association With Heart Failure. *Am Heart J.* 2003; 145:1094-101.

470- Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 1995; 24:704-9.

471- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336:973-99.

472- Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Van de Loo JCW. Hemostatic factor and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 1995; 332:635-41.

473- Savenkova ML, Mueller DM, Heinecke JW. Tyrosil radical generated by myeloperoxidase is a physiological catalyst for the initiation of lipid peroxidation in low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1995; 269:20394-400.

474- Baldus S, Heeschen C, Meinertz T. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 108:1440-5.

475- Brennan ML, Penn MS, Van Lente F. Prognosis value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *New Engl J Med.* 2003; 349:1595-604.

476- Levi M, van der Pollt HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation.* 2004; 109:2698-704.

477- Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary Heart disease: the PRIME Study *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1255-61.

478- Chadler W, Rodgers GM, Sprouse JT, Thompson AR: Elevated hemostatic factor levels as potential risk factors for thrombosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126:1405-14.

479- Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J: Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *BMJ.* 1991; 303:605-9.

480- Mills J, Mansfield M, Grant P. Elevated fibrinogen in the healthy male relatives of patients with severe, premature coronary artery disease *Eur Heart J.* 2002; 23:1276-81.

481- Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ: Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987; 113:1006-10.

482- Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, et al: Association of fibrinogen and lipoprotein (a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol.* 2002; 89:662-6.

483- Roeters JAY, Westerveld HT, Erkelens DW, Van Der Wall E: Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovascular Res* 2002; 53:538-49.

484- Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJ Med.* 2003; 96:711-29.

485- Edmunds E, Lip GYH. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. *Q J Med.* 2000; 93:135-45.

486- Valera-Moreiras G, Escudero JM, Alonso-Apperte E. Homocisteína, vitaminas relacionadas y estilos de vida en personas de edad avanzada: estudio SENECA. *Nutr Hosp.* 2007; 22:363-70.

487- Fernández-Miranda C, Aranda JL, Gómez P, Díaz-Rubio P, Estenoz J, Gómez A. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin (Barc).* 1999; 113:407-10.

488- Wouters MGA, Moorrees EC, Van der Mooren MJ, Blom HJ, Boers GH, Schellekens LA et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25:801-5.

ANEXOS

CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS

CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS		
Infartados	Familiares	Sin antecedentes
Edad:	Sexo:	Hombre Mujer
Grado de parentesco:		
Fumador:	Actual	Nunca En el pasado (años sin fumar)
Alcohol:	Diario	Semanal Nunca
Ejercicio (veces por semana): (caminar, correr, gimnasio)		
Hipertensión arterial:	SI	NO
Diabetes mellitus:	SI	NO
Dislipemia:	SI	NO
Peso (kg):	Talla (cm):	IMC (kg/m ²):
Perímetro abdominal (cm):		
Presión arterial:	Sistólica:	Diastólica:
Antecedentes personales de alguna enfermedad:		
Medicación habitual:		
DATOS BIOQUÍMICOS		
Glucosa (mg/dl):	Creatinina (mg/dl):	ácido úrico (mg/dl):
Colesterol total (mg/dl):	cLDL (mg/dl):	
Triglicéridos (mg/dl):	cHDL (mg/dl):	
PCR ultrasensible (mg/L):	IL-6 (pg/ml):	
Ac-LDL oxidada (UI/ml):	Mieloperoxidasa (UI/L):	
Homocisteína (μmol/L):	Fibrinógeno (mg/dl):	
FvW (%):	Grupo sanguíneo:	
Aclaramiento de creatinina (ml/min):	Filtrado glomerular:	
Riesgo Framingham:	R. SCORE:	R. REGICOR:

TABLA DE RIESGO CARDIOVASCULAR DL ESTUDIO FRAMINGHAM, POR CATEGORÍAS.

(Tabla obtenida de: Medifam2001; 11:122-39.)

PASO 1			(Riesgo de enfermedad coronaria total)			PASO 5			TABLA PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO EN FUNCIÓN DE LA PUNTUA-																																																																																																																													
<table border="1"> <tr><th colspan="3">EDAD</th></tr> <tr><th colspan="3">PUNTUACIÓN</th></tr> <tr><th></th><th>Hombre</th><th>Mujer</th></tr> <tr><td>30-34</td><td>-1</td><td>-9</td></tr> <tr><td>35-39</td><td>0</td><td>-4</td></tr> <tr><td>40-44</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>45-49</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr><td>50-54</td><td>3</td><td>6</td></tr> <tr><td>55-59</td><td>4</td><td>7</td></tr> <tr><td>60-64</td><td>5</td><td>8</td></tr> <tr><td>65-69</td><td>6</td><td>8</td></tr> <tr><td>70-74</td><td>7</td><td>8</td></tr> </table>			EDAD			PUNTUACIÓN				Hombre	Mujer	30-34	-1	-9	35-39	0	-4	40-44	1	0	45-49	2	3	50-54	3	6	55-59	4	7	60-64	5	8	65-69	6	8	70-74	7	8	<table border="1"> <tr><th colspan="3">HDL COLESTEROL</th></tr> <tr><th colspan="3">PUNTUACIÓN</th></tr> <tr><th></th><th>Hombre</th><th>Mujer</th></tr> <tr><td><35</td><td>2</td><td>5</td></tr> <tr><td>35-44</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>45-49</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>50-59</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>>60</td><td>-2</td><td>-3</td></tr> </table>			HDL COLESTEROL			PUNTUACIÓN				Hombre	Mujer	<35	2	5	35-44	1	2	45-49	0	1	50-59	0	0	>60	-2	-3	<table border="1"> <tr><th colspan="3">Riesgo de ECV (10 años)</th></tr> <tr><th>PUNTOS</th><th>Hombre</th><th>Mujer</th></tr> <tr><td>-2</td><td>2%</td><td>1%</td></tr> <tr><td>-1</td><td>2%</td><td>2%</td></tr> <tr><td>0</td><td>3%</td><td>2%</td></tr> <tr><td>1</td><td>3%</td><td>2%</td></tr> <tr><td>2</td><td>4%</td><td>3%</td></tr> <tr><td>3</td><td>5%</td><td>3%</td></tr> <tr><td>4</td><td>7%</td><td>4%</td></tr> <tr><td>5</td><td>8%</td><td>4%</td></tr> <tr><td>6</td><td>10%</td><td>5%</td></tr> <tr><td>7</td><td>13%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>8</td><td>16%</td><td>7%</td></tr> <tr><td>9</td><td>20%</td><td>8%</td></tr> <tr><td>10</td><td>25%</td><td>10%</td></tr> <tr><td>11</td><td>31%</td><td>11%</td></tr> <tr><td>12</td><td>37%</td><td>13%</td></tr> <tr><td>13</td><td>45%</td><td>15%</td></tr> <tr><td>14</td><td>>53%</td><td>18%</td></tr> <tr><td>15</td><td>>53%</td><td>20%</td></tr> <tr><td>16</td><td>>53%</td><td>24%</td></tr> <tr><td>>17</td><td>>53%</td><td>>27%</td></tr> </table>			Riesgo de ECV (10 años)			PUNTOS	Hombre	Mujer	-2	2%	1%	-1	2%	2%	0	3%	2%	1	3%	2%	2	4%	3%	3	5%	3%	4	7%	4%	5	8%	4%	6	10%	5%	7	13%	6%	8	16%	7%	9	20%	8%	10	25%	10%	11	31%	11%	12	37%	13%	13	45%	15%	14	>53%	18%	15	>53%	20%	16	>53%	24%	>17	>53%	>27%
EDAD																																																																																																																																						
PUNTUACIÓN																																																																																																																																						
	Hombre	Mujer																																																																																																																																				
30-34	-1	-9																																																																																																																																				
35-39	0	-4																																																																																																																																				
40-44	1	0																																																																																																																																				
45-49	2	3																																																																																																																																				
50-54	3	6																																																																																																																																				
55-59	4	7																																																																																																																																				
60-64	5	8																																																																																																																																				
65-69	6	8																																																																																																																																				
70-74	7	8																																																																																																																																				
HDL COLESTEROL																																																																																																																																						
PUNTUACIÓN																																																																																																																																						
	Hombre	Mujer																																																																																																																																				
<35	2	5																																																																																																																																				
35-44	1	2																																																																																																																																				
45-49	0	1																																																																																																																																				
50-59	0	0																																																																																																																																				
>60	-2	-3																																																																																																																																				
Riesgo de ECV (10 años)																																																																																																																																						
PUNTOS	Hombre	Mujer																																																																																																																																				
-2	2%	1%																																																																																																																																				
-1	2%	2%																																																																																																																																				
0	3%	2%																																																																																																																																				
1	3%	2%																																																																																																																																				
2	4%	3%																																																																																																																																				
3	5%	3%																																																																																																																																				
4	7%	4%																																																																																																																																				
5	8%	4%																																																																																																																																				
6	10%	5%																																																																																																																																				
7	13%	6%																																																																																																																																				
8	16%	7%																																																																																																																																				
9	20%	8%																																																																																																																																				
10	25%	10%																																																																																																																																				
11	31%	11%																																																																																																																																				
12	37%	13%																																																																																																																																				
13	45%	15%																																																																																																																																				
14	>53%	18%																																																																																																																																				
15	>53%	20%																																																																																																																																				
16	>53%	24%																																																																																																																																				
>17	>53%	>27%																																																																																																																																				
<table border="1"> <tr><th colspan="3">PASO 2</th></tr> <tr><th colspan="3">DIABETES</th></tr> <tr><th colspan="3">PUNTUACIÓN</th></tr> <tr><th></th><th>Hombre</th><th>Mujer</th></tr> <tr><td>NO</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>SÍ</td><td>2</td><td>4</td></tr> </table>			PASO 2			DIABETES			PUNTUACIÓN				Hombre	Mujer	NO	0	0	SÍ	2	4	<table border="1"> <tr><th colspan="3">PASO 6</th></tr> <tr><th colspan="3">PRESIÓN ARTERIAL HOMBRES</th></tr> <tr><th>Sistólica</th><th colspan="4">Diastólica</th></tr> <tr><th></th><th><80</th><th>80-84</th><th>85-89</th><th>90-99</th><th>>100</th></tr> <tr><td><120</td><td>0 Ptos.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>120-129</td><td>0 Ptos.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>130-139</td><td></td><td></td><td>1 Pto.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>140-159</td><td></td><td></td><td></td><td>2 Ptos.</td><td></td></tr> <tr><td>>160</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>3 Ptos.</td></tr> </table>			PASO 6			PRESIÓN ARTERIAL HOMBRES			Sistólica	Diastólica					<80	80-84	85-89	90-99	>100	<120	0 Ptos.					120-129	0 Ptos.					130-139			1 Pto.			140-159				2 Ptos.		>160					3 Ptos.																																																																
PASO 2																																																																																																																																						
DIABETES																																																																																																																																						
PUNTUACIÓN																																																																																																																																						
	Hombre	Mujer																																																																																																																																				
NO	0	0																																																																																																																																				
SÍ	2	4																																																																																																																																				
PASO 6																																																																																																																																						
PRESIÓN ARTERIAL HOMBRES																																																																																																																																						
Sistólica	Diastólica																																																																																																																																					
	<80	80-84	85-89	90-99	>100																																																																																																																																	
<120	0 Ptos.																																																																																																																																					
120-129	0 Ptos.																																																																																																																																					
130-139			1 Pto.																																																																																																																																			
140-159				2 Ptos.																																																																																																																																		
>160					3 Ptos.																																																																																																																																	
<table border="1"> <tr><th colspan="3">PASO 3</th></tr> <tr><th colspan="3">FUMADOR/A</th></tr> <tr><th colspan="3">PUNTUACIÓN</th></tr> <tr><th></th><th>Hombre</th><th>Mujer</th></tr> <tr><td>NO</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>SÍ</td><td>2</td><td>2</td></tr> </table>			PASO 3			FUMADOR/A			PUNTUACIÓN				Hombre	Mujer	NO	0	0	SÍ	2	2	<table border="1"> <tr><th colspan="3">PRESIÓN ARTERIAL MUJERES</th></tr> <tr><th>Sistólica</th><th colspan="4">Diastólica</th></tr> <tr><th></th><th><80</th><th>80-84</th><th>85-89</th><th>90-99</th><th>>100</th></tr> <tr><td><120</td><td>-3 Ptos.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>120-129</td><td>0 Ptos.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>130-139</td><td></td><td></td><td>0 Ptos.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>140-159</td><td></td><td></td><td></td><td>2 Ptos.</td><td></td></tr> <tr><td>>160</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>3 Ptos.</td></tr> </table>			PRESIÓN ARTERIAL MUJERES			Sistólica	Diastólica					<80	80-84	85-89	90-99	>100	<120	-3 Ptos.					120-129	0 Ptos.					130-139			0 Ptos.			140-159				2 Ptos.		>160					3 Ptos.																																																																			
PASO 3																																																																																																																																						
FUMADOR/A																																																																																																																																						
PUNTUACIÓN																																																																																																																																						
	Hombre	Mujer																																																																																																																																				
NO	0	0																																																																																																																																				
SÍ	2	2																																																																																																																																				
PRESIÓN ARTERIAL MUJERES																																																																																																																																						
Sistólica	Diastólica																																																																																																																																					
	<80	80-84	85-89	90-99	>100																																																																																																																																	
<120	-3 Ptos.																																																																																																																																					
120-129	0 Ptos.																																																																																																																																					
130-139			0 Ptos.																																																																																																																																			
140-159				2 Ptos.																																																																																																																																		
>160					3 Ptos.																																																																																																																																	
<table border="1"> <tr><th colspan="3">PASO 4</th></tr> <tr><th colspan="3">Colesterol total</th></tr> <tr><th colspan="3">PUNTUACIÓN</th></tr> <tr><th></th><th>Hombre</th><th>Mujer</th></tr> <tr><td><160</td><td>-3</td><td>-2</td></tr> <tr><td>160-199</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>200-239</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>240-279</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>>280</td><td>3</td><td>3</td></tr> </table>			PASO 4			Colesterol total			PUNTUACIÓN				Hombre	Mujer	<160	-3	-2	160-199	0	0	200-239	1	1	240-279	2	1	>280	3	3	<p>Cuando la P.A. sistólica y diastólica aportan distinta puntuación se utiliza el mayor de los valores.</p>																																																																																																								
PASO 4																																																																																																																																						
Colesterol total																																																																																																																																						
PUNTUACIÓN																																																																																																																																						
	Hombre	Mujer																																																																																																																																				
<160	-3	-2																																																																																																																																				
160-199	0	0																																																																																																																																				
200-239	1	1																																																																																																																																				
240-279	2	1																																																																																																																																				
>280	3	3																																																																																																																																				

TABLA SCORE PARA POBLACIONES DE BAJO RIESGO: Colesterol T.
 (Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2008; 61:e1-e49. © The European Society of Cardiology)

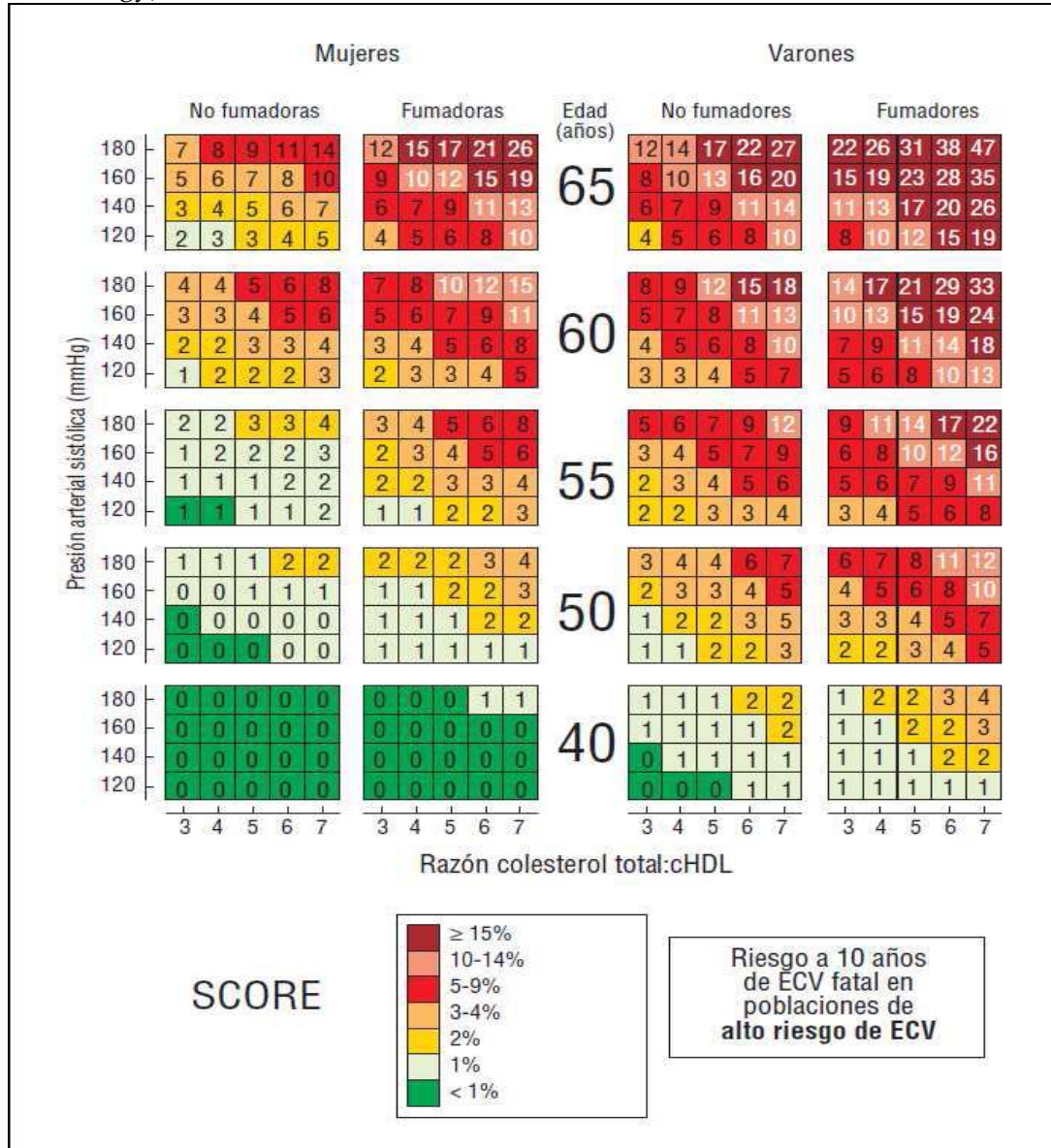


TABLA ELABORADA SEGÚN ESTUDIO REGICOR. ESTIMACIÓN DE RIESGO CORONARIO EN ESPAÑA MEDIANTE LA ECUACIÓN DE FARAMINGHAM CALIBRADA (Varones no diabéticos).

(Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2003; 56:253-61.)

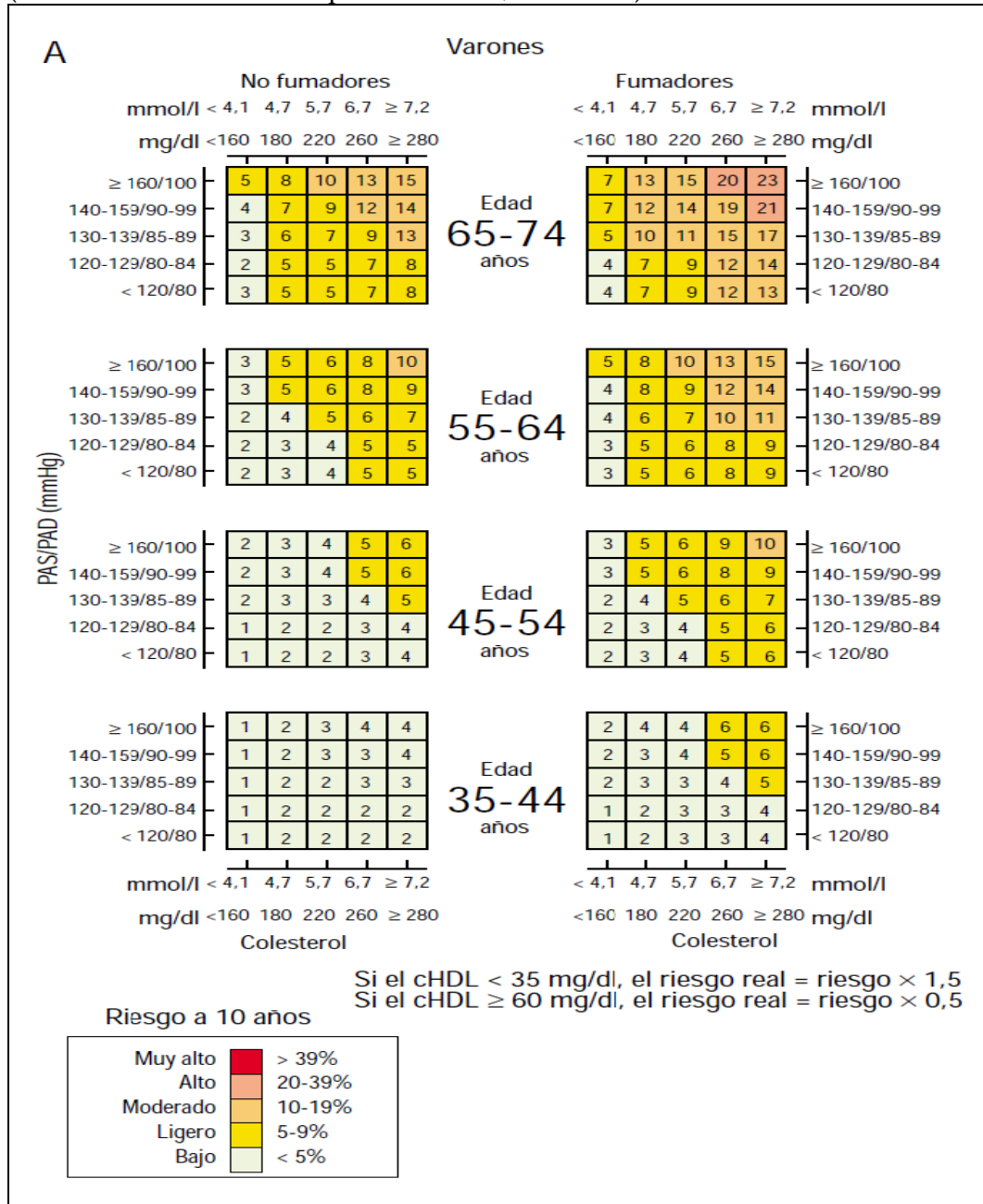


TABLA ELABORADA SEGÚN ESTUDIO REGICOR. ESTIMACIÓN DE RIESGO CORONARIO EN ESPAÑA MEDIANTE LAECUACIÓN DE FRAMINGHAM CALIBRADA (Varones diabéticos).

(Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2003; 56:253-61.)

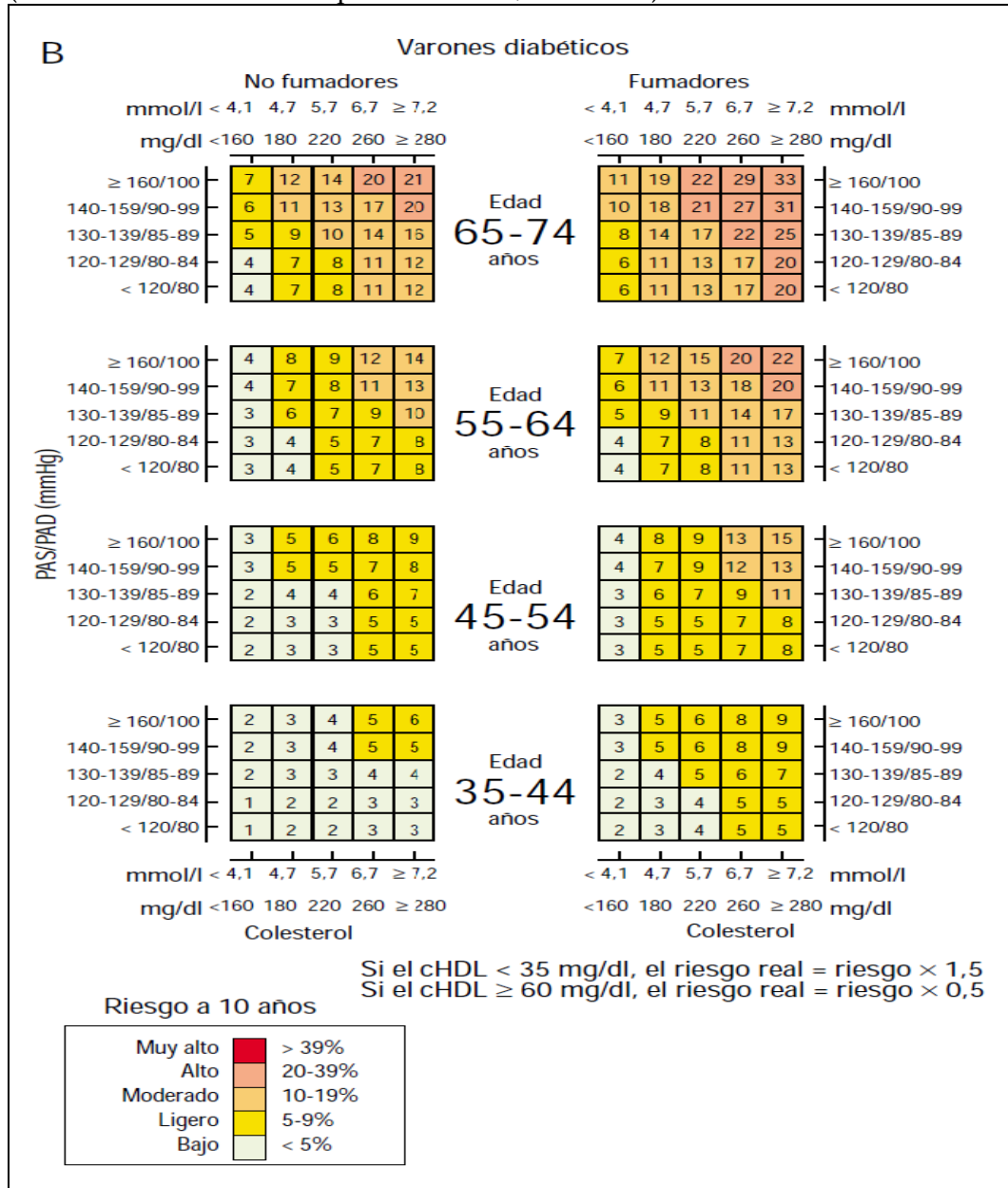


TABLA ELABORADA SEGÚN ESTUDIO REGICOR. ESTIMACIÓN DE RIESGO CORONARIO EN ESPAÑA MEDIANTE LA ECUACIÓN DE FRAMINGHAM CALIBRADA. (Mujeres-no diabéticas).

(Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2003; 56:253-61.)

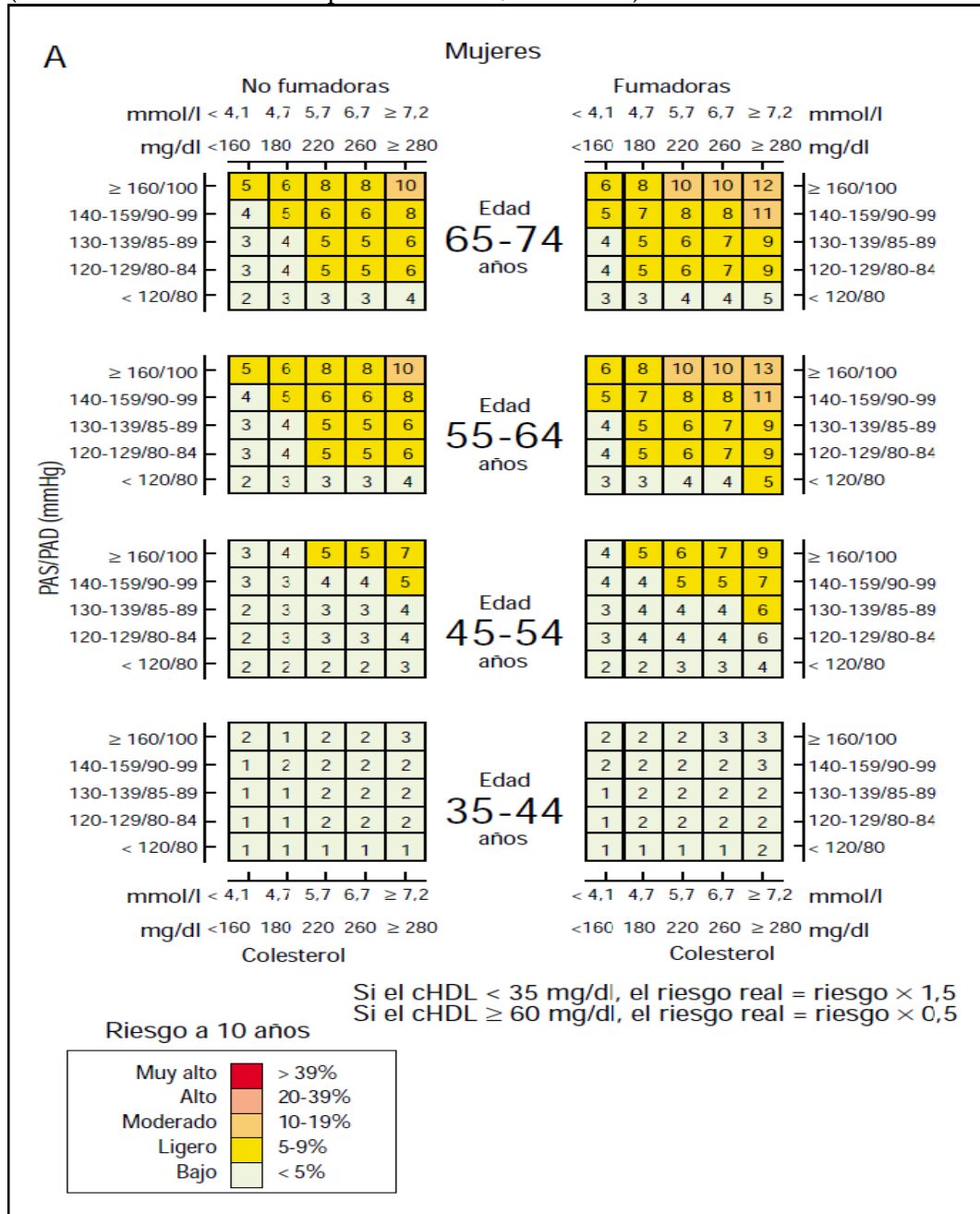


TABLA ELABORADA SEGÚN ESTUDIO REGICOR. ESTIMACIÓN DE RIESGO CORONARIO EN ESPAÑA MEDIANTE LA ECUACIÓN DE FRAMINGHAM CALIBRADA (Mujeres diabéticas).

(Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2003; 56:253-61.)

