

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**



**TESIS DOCTORAL**

**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y  
TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN LA  
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR,  
CARDÍACA Y PERIFÉRICA**

**RADKA IVANOVA GEORGIEVA**

**2007**



***DEDICATORIA:***

***A MIS PADRES, ABUELOS Y HERMANO  
POR SU CARIÑO Y AMOR***

## **AGRADECIMIENTOS**

**a mi director de la tesis**

**Prof. Blas Gil Extremera**

**a mi tutor de la residencia MIR**

**Dr. Juan Carlos Gavilán Carrasco**

**al personal del archivo**

**del Hospital Clínico de Granada**

**y de la biblioteca del Hospital Clínico de Málaga**

**a Alberto Guarnido**

**secretario en la Facultad de Medicina de Granada**

**a la Agencia Española de Cooperación Internacional**

**a los compañeros de trabajo que me han ayudado**

**en la realización de esta tesis**

**y a todos mis amigos**

**¡ GRACIAS !**

## ÍNDICE

	Pag.
<b>I. Introducción</b>	6
1. Riesgo cardiovascular – concepto	8
2. Factores de riesgo de la cardiopatía isquémica	9
2.1 Factores de riesgo no modificables	9
2.1.1 Edad y sexo	9
2.1.2 Raza	10
2.1.3 Antecedentes familiares y marcadores genéticos	10
2.2 Factores de riesgo modificables	10
2.2.1 Hiperlipemias	10
2.2.1.1 Colesterol total y colesterol LDL	11
2.2.1.2 Colesterol HDL	12
2.2.1.3 Hipertrigliceridemia	13
2.2.1.4 Lipoproteína (a)	13
2.2.2 Hipertensión arterial	14
2.2.3 Diabetes mellitus	15
2.2.4 Tabaquismo	17
2.2.5 Alcohol	18
2.2.6 Obesidad	18
2.2.7 Sedentarismo	19
2.3 Otros factores	19
2.3.1 Factores de la coagulación	19
2.3.2 Hiperhomocisteinemia	20
2.3.3 Marcadores séricos de la inflamación	21
2.3.4 Microalbuminuria y ácido úrico	22
3. Factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular	23
3.1 Factores de riesgo no modificables	24
3.1.1 Edad y sexo	24
3.1.2 Raza	24
3.1.3 Historia familiar y marcadores genéticos	24
3.2 Factores de riesgo modificables	25
3.2.1 Hipertensión arterial	25
3.2.2 Diabetes mellitus	25
3.2.3 Dislipemia	26
3.2.4 Tabaquismo	28
3.2.5 Alcohol	28
3.2.6 Obesidad	28
3.2.7 Marcadores de aterosclerosis	28
3.3 Otros factores	29
3.4 Factores de riesgo de ictus cardioembólico	30
4. Factores de riesgo de la enfermedad arterial periférica	31
5. Aterosclerosis generalizada en pacientes con cardiopatía isquémica	33
6. Tratamiento hipolipemiente y control de la hiperlipemia	34

<b>II. Hipótesis</b>	36
<b>III. Objetivos</b>	38
<b>IV. Pacientes y métodos</b>	40
1. Casuística	41
2. Métodos	41
2.1 Método clínico	41
2.2 Método analítico	42
2.3 Método estadístico	42
2.4 Método bibliográfico	43
<b>V. Resultados</b>	44
<b>VI. Discusión</b>	61
<b>VII. Conclusiones</b>	69
<b>VIII. Bibliografía</b>	71

## **I. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados y en Europa del Este, siendo la cardiopatía isquémica (CI) y la enfermedad cerebrovascular las que ocupan el primero y segundo lugar respectivamente. En 1990 fallecieron en el mundo 6.3 millones de personas por CI y 4.4 millones por enfermedad cerebrovascular (ECV) (1). En cuanto a las tasas de mortalidad y de incidencia de las enfermedades cardiovasculares a escala mundial hay que hacer referencia al estudio MONICA de la Organización Mundial de la Salud (OMS) – realizado en 21 países- donde puede observarse la situación favorable de España en relación con el resto de los países (2,3). En comparación, España presenta una mortalidad coronaria más baja que la mayoría de los países occidentales y una mortalidad cerebrovascular media entre dichos países. A partir de la década de los setenta la mortalidad cardiovascular en España descendió, básicamente, por una menor mortalidad por ECV y en menor grado por la CI (4). Sin embargo, al mantenerse la tendencia actual y debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, la CI y la ECV continuarán siendo la principal causa de la muerte tanto en España, como en el resto de los países industrializados, lo que supone una alta morbilidad y pérdida de la calidad de vida. Las tasas de incidencia de infarto de miocardio en España actualmente se estiman entre 135 – 210 nuevos casos anuales por cada 100 000 varones y entre 29-61 por cada 100 000 mujeres entre 25 y 74 años de edad. Esta incidencia se multiplica por 10 a partir de los 75 años, e incluso por 20 en las mujeres, con cifras de 830 en mujeres y 1500 en hombres por 100 000. La incidencia de la enfermedad cerebrovascular en la población mayor de 69 años es de 2371 en hombres y de 1493 en mujeres por 100 000 habitantes y la prevalencia de ictus en la población mayor de 65 años podría estimarse en un 7% en los hombres y un 6% en las mujeres (5) Según Fuster, en el año 2020 la CI y la ECV ocuparán el primer y el cuarto lugar, respectivamente, en la lista de la OMS de las causas principales de incapacidad física, mientras que en el año 1990 han ocupado el quinto y el sexto (6). Por eso es necesario seguir estudiando estas enfermedades tan prevalentes en nuestro medio.

La enfermedad cerebrovascular, cardíaca y periférica son distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad aterosclerótica que se considera como una enfermedad sistémica con un origen multifactorial. El conocimiento de los factores de riesgo y de la asociación existente entre la CI, la ECV y EAP /enfermedad arterial periférica/ puede ayudar a comprender mejor la enfermedad aterosclerótica y responder

a la pregunta sobre qué papel desempeña la presencia o ausencia de algún factor de riesgo en la manifestación clínica de esta enfermedad.

## **1. Riesgo cardiovascular – concepto**

Los factores de riesgo son aquellos signos biológicos o hábitos adquiridos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con una enfermedad concreta. Las características principales de un factor de riesgo /FR/ son:

- relación independiente 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.

La enfermedad cardiovascular es de origen multifactorial y un factor de riesgo debe ser considerado en el contexto de los otros. El riesgo cardiovascular expresa la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular en un determinado período de tiempo, generalmente 5 ó 10 años y existen diferentes escalas para estratificación de este riesgo ( tablas del estudio de Framingham, el proyecto SCORE ) . En este concepto de se incluye la probabilidad de padecer las enfermedades ateroscleróticas más importantes: CI, ECV y EAP, aunque los métodos de predicción del riesgo calculan fundamentalmente el riesgo coronario. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se dividen en dos grandes grupos: no modificables (edad, sexo, antecedentes familiares) y modificables ( hiperlipemia, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial).

## **2. Factores de riesgo de la cardiopatía isquémica**

El concepto de cardiopatía isquémica incluye las alteraciones que tienen lugar en el miocardio a causa de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, en detrimento de aquel. Puede manifestarse de diversas formas: angina estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio, muerte súbita, isquemia silente. Existen tres aspectos fundamentales para el desarrollo de la enfermedad coronaria: a) por causas genéticas y ambientales, b) la aterosclerosis como principal factor responsable y c) aspectos hemorreológicos responsables tanto de la aterosclerosis como del cuadro isquémico agudo. Los factores de riesgo cardiovascular reconocidos y mejor estudiados son: edad, sexo, historia familiar, hiperlipemias, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes. Actualmente, se están investigando nuevos factores de riesgo como la lipoproteína (a), la homocisteína, la proteína C reactiva, el fibrinógeno, el factor VII y el antígeno tPA, entre otros.

### **2.1 Factores de riesgo no modificables**

#### ***2.1.1 Edad y sexo***

La incidencia de enfermedad coronaria aumenta después de los 45 años en los varones y de los 55 años en las mujeres. El tanto porcentaje de muertes por enfermedad coronaria en varones aumenta con la edad un 12% entre los 35-45 años, hasta un 27% para edades comprendidas entre 65-74 años. La proporción en mujeres, que es menor del 1% entre los 35-44 años, alcanza el 23% en edades entre 65 y 74 años (7). La edad cambia el papel de muchos de los factores de riesgo. Por ejemplo, en gente joven, el sexo y el tabaquismo son los factores de riesgo principales, mientras que en la población de edad avanzada la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes tienen mayor importancia (8).

Las mujeres habitualmente desarrollan CI 10 años más tarde que los varones, pero el pronóstico es significativamente peor en las mujeres, ellas presentan mayor frecuencia de reinfarto, insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular (9). La CI en la mujer se asocia con la menopausia y con el número e intensidad de los factores de riesgo. Se conoce el bajo índice de enfermedad coronaria en las mujeres

premenopáusicas y postmenopáusicas que reciben tratamiento de sustitución hormonal con estrógenos (10). Estos disminuyen el colesterol LDL (cLDL) y aumentan el colesterol HDL (cHDL) lo que puede contribuir a la disminución del riesgo.

### **2.1.2 Raza**

La frecuencia de enfermedad coronaria difiere según la raza. Es superior en varones y mujeres de raza negra respecto a los blancos, circunstancia que puede explicarse por la mayor prevalencia de hipertensión en la población negra (7).

### **2.1.3 Antecedentes familiares y marcadores genéticos.**

Los individuos con antecedentes familiares de enfermedad coronaria, especialmente con presentación clínica precoz antes de los 55 años para los varones y 65 años para las mujeres, tienen su riesgo personal aumentado de CI, tanto más cuanto más precoz ha sido el antecedente familiar y cuanto más número de miembros han sido afectados (8).

Los factores de riesgo cardiovasculares están asociados también a determinados rasgos genéticos. Por ejemplo las concentraciones de la lipoproteína (a) (Lp(a)) y de las partículas cLDL densas y de menor tamaño parecen estar bajo influencia genética (11). Recientemente se ha descubierto la relación entre el gen de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina) y la cardiopatía isquémica (12). El genotipo D/D es más frecuente en pacientes con IM (infarto de miocardio) y se asocia a concentraciones más elevadas de ECA, a diferencias del genotipo I/D y I/I. Se ha encontrado también que el polimorfismo genético del receptor IIb-IIIa en la membrana plaquetaria se relaciona con un riesgo elevado de trombosis coronaria (12).

## **2.2 Factores de riesgo modificables**

### **2.2.1 Hiperlipemias**

En general se considera que existe una hiperlipoproteinemia si el valor del colesterol total plasmático y/o de los triglicéridos son superiores a 200mg/dl. Las dislipemias pueden ser de origen genético o bien secundarias a diferentes situaciones

patológicas. El principal factor ambiental que influye sobre la colesterolemia es la ingestión de grasas saturadas y de colesterol.

#### *2.2.1.1 Colesterol total (CT) y colesterol LDL (cLDL)*

La cifra elevada de colesterol es el principal factor de riesgo para la CI, que es válido tanto para el colesterol total como para el cLDL (12,13). Este riesgo es continuo y se eleva de forma apreciable cuando la concentración del colesterol es superior a 250mg/dl /6,5 mmol/l/ y más aún, cuando los valores superan los 300 mg/dl /7.8mmol/l/. La incidencia de enfermedad coronaria se reduce cuando las cifras de colesterol total y especialmente de cLDL disminuyen (8, 14). Reduciendo los valores de cLDL en alrededor de 1,6 mmol/l (~ 62 mg/dl) después de 2 años de tratamiento se consigue una reducción en los episodios de enfermedad coronaria de 51% (14).

Varios ensayos clínicos han demostrado que la reducción del colesterol disminuye la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y la mortalidad total. Estos resultados han sido observados en los estudios WOSCOP y AFCAPS/TexCAPS que han investigado el efecto de las estatinas en la prevención primaria de la CI (15,16). El ensayo 4S “Scandinavian Simvastatin Survival Study” estudió la prevención secundaria en pacientes con valores altos de colesterol (17). A 4444 pacientes con infarto de miocardio (IM) o angina de pecho previos se les asignó de forma aleatoria tratamiento con simvastatina o placebo. El tratamiento con simvastatina redujo la mortalidad por CI en un 42% y la mortalidad total disminuyó en un 30%. El estudio CARE (“Cholesterol and Recurrents Events”) demostró que el tratamiento con pravastatina en pacientes con IM previo pero con concentraciones de colesterol menores de 240 mg/dl también tenía un efecto beneficioso reduciendo el riesgo cardiovascular un 24 %(18).

La disminución del cLDL mediante terapia con inhibidores de la HMG-CoA reductasa reduce la progresión e incluso induce regresión de las lesiones ateroscleróticas coronarias lo que ha sido comprobado por medio de angiografía coronaria (19). El efecto del tratamiento con estatinas sobre la evolución de los puentes aortocoronarios fue analizado por el estudio “Post Coronary Artery Bypass Graft” /Post CABG/. Los autores concluyeron que la progresión de la aterosclerosis en los puentes se reduce disminuyendo el cLDL por debajo de 100 mg/dl (20). El estudio “Atorvastatin versus Revascularization” demostró, en pacientes con angina estable con tratamiento

hipolipemiante intenso, que el descenso del cLDL hasta 77 mg/dl era tan efectivo como la revascularización con angioplastia coronaria más el tratamiento habitual, en la reducción de la incidencia de episodios isquémicos (21). Varios ensayos clínicos recientes (ASCOT, CARDS, PROVE-IT, TNT, LIPS, ALERT, ALLHAT, PROSPER, HPS) de tratamiento con estatinas han demostrado su efecto beneficioso en distintos grupos de la población como mujeres, gente mayor de edad, hipertensos, diabéticos, pacientes con enfermedad coronaria aguda y con transplante renal e incluso en personas con valores de colesterol total y cLDL normales o bajos previo al tratamiento con estatinas. El metaanálisis de Cholesterol Trialists' Collaboration que incluye 14 estudios y 90 056 participantes mostró que la reducción del cLDL con 1 mmol/l (39 mg/dl) mediante terapia con estatina disminuye la mortalidad total, la mortalidad por enfermedad coronaria y la incidencia de ictus, respectivamente en un 12%, 19% y 17%, independientemente del nivel de cLDL al inicio. Se ha visto que el beneficio absoluto del tratamiento con estatinas depende principalmente del riesgo cardiovascular individual y del grado de la reducción del cLDL (14).

Actualmente es bien conocido que las partículas de LDL varían de tamaño y densidad. Existe evidencia de la influencia genética en la producción de las partículas LDL densas que tienen un efecto más aterogénico y es conocida su asociación con la enfermedad coronaria (11, 14,32,33).

#### *2.2.1.2 Colesterol HDL (cHDL)*

Existe una asociación marcada e inversa entre el cHDL y la cardiopatía isquémica. En el estudio PROCAM ("Prospective Cardiovascular Münster Study") la influencia del cHDL parece ser más importante que la del resto de los factores lipídicos (13). Mientras que un incremento del 1% de cLDL duplica el porcentaje de enfermedad coronaria a lo largo de 6 años, una disminución del 1% del cHDL representa un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 3-4%(7). El cHDL bajo es predictor de la mortalidad en pacientes con CI y valores del colesterol total normales (34). Por otro lado las concentraciones bajas de cHDL se asocian con la gravedad y el número de las lesiones ateroscleróticas coronarias, así como con un incremento de reestenosis después de angioplastia coronaria (34).

Entre las causas que favorecen los valores bajos de cHDL están la obesidad, el tabaquismo, el sedentarismo, el tratamiento con beta-bloqueantes. En pocos casos los

valores bajos de cHDL se deben a deficiencias genéticas. Por el contrario, concentraciones elevadas de cHDL están relacionadas con dietas ricas en ácidos poliinsaturados, actividad física y consumo moderado de alcohol, así como con los estrógenos, lo que podría explicar que las mujeres están protegidas de padecer enfermedades cardiovasculares hasta la edad postmenopáusicas.

### *2.2.1.3 Hipertrigliceridemia*

El papel de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo coronario ha sido controvertido. Estudios epidemiológicos recientes indican que los triglicéridos (TG) son un FRCV independiente (35). Un metaanálisis sobre 17 estudios anteriores ha demostrado que la hipertrigliceridemia se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular del 32% en el varón y hasta el 75% en la mujer (36). Después de un ajuste para cHDL y otros FRCV el riesgo relativo ha disminuido a 14% y 37% respectivamente, pero sigue siendo significativo estadísticamente. Según Gotto la heterogeneidad de los TG podría aclarar las cuestiones acerca del papel de la hipertrigliceridemia en la enfermedad cardiovascular: se considera que las partículas más grandes no son aterogénicas, por lo contrario las partículas más pequeñas y densas se asocian a un riesgo aumentado de padecer CI (37). Además, los valores elevados de TG pueden actuar sinérgicamente con otros trastornos lipídicos y predecir un aumento del riesgo cardiovascular, especialmente cuando están relacionados con cifras bajas de cHDL o con un cociente cLDL / cHDL elevado ( $> 5$ ) (37). Un metaanálisis de tratamiento con fibratos (fármaco principal en el control de la hipertrigliceridemia) ha mostrado una reducción de 25% en el riesgo de episodios coronarios mayores, pero no se ha observado reducción en la mortalidad total (38).

### *2.2.1.4 Lipoproteína(a)(Lp(a))*

La Lp(a) es una lipoproteína de baja densidad formada por un núcleo lipídico, fundamentalmente constituido por ésteres de colesterol y triglicéridos, rodeado por fosfolípidos y colesterol y un componente proteico con dos apoproteínas /apoB-100 y apo(a)/ unidas entre sí por puentes disulfuro. Las concentraciones elevadas de Lp(a) se han asociado al aumento del riesgo cardiovascular (35,11). Se ha demostrado que la apoproteína tiene similar estructura al plasminógeno y por tanto puede inhibir la

fibrinólisis fisiológica y favorecer la trombosis (39). Las concentraciones de Lp(a) están sujetas a un control genético, por lo cual son poco influenciadas por factores como la edad, el sexo, la dieta. No obstante, pueden ser modificadas por la influencia de algunos fármacos hipolipemiantes como el ácido nicotínico y por los estrógenos.

### **2.2.2 Hipertensión arterial (HTA)**

La HTA es otro factor de riesgo cardiovascular importante. La incidencia de la enfermedad coronaria es mayor en la población hipertensa, aumentando el riesgo en relación con las cifras tanto sistólicas, como diastólicas (7). El control de la HTA desempeña un papel fundamental en la reducción de la morbimortalidad coronaria, junto con la reducción del colesterol en la dieta, la prevención secundaria con ácido acetilsalicílico y la abstinencia tabáquica (40). El estudio Framingham comparó la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular entre los hipertensos, encontrando un descenso de un 60% en el grupo tratado durante dos décadas, respecto al grupo no tratado (41). El metaanálisis realizado por Collins et col. sobre estudios anteriores que abarca más de 37.000 participantes, demuestra que el tratamiento antihipertensivo disminuye la frecuencia de enfermedad coronaria en un 14% y concluye que una reducción en la presión arterial diastólica de 5-6 mmHg podría producir un descenso del 20 al 25% en la frecuencia de cardiopatía isquémica (42). Este metaanálisis incluye estudios basados en el empleo de fármacos antihipertensivos convencionales (diuréticos y betabloqueantes). Varios ensayos clínicos publicados después demuestran el beneficio del control tensional obtenido con el empleo de los denominados nuevos antihipertensivos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), calcioantagonistas, los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) (43). Se ha visto que el beneficio del tratamiento antihipertensivo depende del grado del control de la HTA y no del tipo de fármaco utilizado (14, 44). Todas las guías clínicas sobre el control de la HTA recomiendan un tratamiento antihipertensivo temprano y agresivo para conseguir una reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (45). Como control óptimo de la tensión arterial (TA) se considera una TA por debajo de 140/85 mmHg en personas sin enfermedad cardiovascular previa y menor de 130/80 mmHg en pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes o enfermedad renal crónica (14). La hipertensión sistólica aislada es un factor de riesgo importante en los ancianos y su control es beneficioso sobre todo para la prevención de los episodios

cerebrovasculares pero así mismo para la reducción de las complicaciones coronarias (46, 47, 48, 49). Actualmente el estudio HYVET (“Hypertension in the Very Elderly Trial”) determina la eficacia del tratamiento de hipertensos mayores de 80 años para intentar de reducir la incidencia y la morbimortalidad cardiovascular (50). Este estudio también tiene como objetivo evaluar el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la incidencia de demencia en personas de mayor edad (51).

Durante mucho tiempo la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) han sido los únicos factores mecánicos considerados como predictores del riesgo cardiovascular tanto en la población normotensa como hipertensa, pero en las últimas décadas un nuevo factor identificado como la presión de pulso (presión de pulso=PAS – PAD) viene a constituir un componente de riesgo independiente sobre la morbimortalidad cardiovascular (52). Las variaciones de la presión de pulso (PP) obedecen a tres factores principales: a) el gasto cardíaco, b) la distensibilidad arterial, c) el tiempo de reflexión de las ondas del pulso. El aumento de la rigidez arterial va acompañada de un incremento de la PP. En el anciano predomina de forma característica el aumento de la presión de pulso, lo que da lugar a dos modelos de hipertensión arterial: hipertensión arterial sistólica aislada por un lado y sistólico-diastólica con aumento desproporcionado de la primera. La PP es un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y de muerte cardiovascular, tanto en normotensos como en hipertensos tratados farmacológicamente o no (52). Por otro lado al calcular el riesgo cardiovascular hipertensivo global en ancianos se comprueba que sólo los sujetos con elevación de la PAS tienen un riesgo aumentado de ictus futuro, que además está en consonancia con el aumento de la PP. Por lo tanto, en el anciano la PP es un mejor predictor del riesgo de ictus que la PAD (52). Como valores de normalidad de presión de pulso se propone la cifra de 50 mmHg tanto para hombres como para mujeres.

### **2.2.3 Diabetes mellitus (DM)**

Los dos tipos de diabetes mellitus conocidos son factores de riesgo para el desarrollo de CI. La enfermedad cardiovascular es de dos a cinco veces más frecuente y tiene peor pronóstico en pacientes con diabetes mellitus que sin ella, especialmente en las mujeres, quienes se considera que pierden el efecto protector de su género (53). El riesgo de padecer un infarto de miocardio para un paciente con diabetes tipo II es tan

alto como el paciente coronario con IM (54). La diabetes mellitus viene precedida por un largo período de hiperglucemia asintomática. En los individuos con intolerancia a la glucosa se ha demostrado igualmente un riesgo aumentado unas dos veces de desarrollar enfermedad macrovascular (55). Un metaanálisis ha cubierto los resultados de 20 estudios diferentes en los cuales la glucosa fue medida unas veces en sangre, otras veces en plasma o en suero, y los test de provocación (test de tolerancia a la glucosa) se realizaron de formas diferentes (administración de 50 g, de 100 g de glucosa con diferentes tiempos de evaluación). En los 20 estudios mencionados se incluyeron más de 95 000 personas no diabéticas, seguidas durante una media de 12 años, que presentaron más de 3700 complicaciones cardiovasculares. La revisión concluyó que los valores más elevados de glucemia en situación de ayuno, a la hora y a las 2 horas, en la población no diabética, se asociaban a un aumento de riesgo de procesos cardiovasculares. Por ejemplo, una glucemia de ayuno de 6.1 mmol/l, aumentó el riesgo cardiovascular 1.33 cuando se compara con una glucemia de ayuno de 4.2 mmol/l. De manera similar, una glucemia a las 2 horas de 7.8 mmol/l se acompañaba de un riesgo relativo de complicaciones cardiovasculares de 1.58 (55). También se conoce la asociación positiva entre los valores de hemoglobina glucosilada y el riesgo cardiovascular (14). En la diabetes tipo I el buen control glucémico es de mayor peso específico en la prevención de la CI, con la optimización de este se reducen tanto las complicaciones microvasculares, como las lesiones macrovasculares (56). En DM tipo II la aparición de la enfermedad coronaria se relaciona con los valores de glucemia y de hemoglobina glucosilada y con otros factores de riesgo como cLDL, cHDL, TG, HTA y tabaquismo (57). La modificación de los factores de riesgo asociados en los pacientes diabéticos tiene gran importancia. El control estricto de la HTA reduce dos veces la mortalidad relacionada con las complicaciones macro- y microvasculares de la diabetes(58). Los IECA y los ARA II tienen un efecto renoprotector en pacientes con HTA y DM-tipo 2 (58,59,61). Otro factor de riesgo cardiovascular cuyo adecuado control tiene importancia en las personas diabéticas es la dislipemia (62). Los resultados del estudio 4S demuestran que la reducción del colesterol con simvastatina mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos con CI (63). El beneficio clínico absoluto alcanzado mediante la reducción del colesterol podría ser mayor en los diabéticos con CI que en los no diabéticos, porque aquellos tienen un riesgo absoluto mayor de episodios coronarios recurrentes. El estudio CARDS, realizado

posteriormente, también demostró el beneficio de las estatinas en la prevención primaria de la CI en pacientes diabéticos (23).

El hecho patogénico principal en la diabetes tipo II es la resistencia a insulina y la hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia se considera un FRCV independiente. (64). La resistencia a la insulina se asocia a anormalidades hemodinámicas y de la coagulación, así mismo produce alteraciones lipídicas entre las que pueden destacarse un aumento de los triglicéridos, de las proteínas de muy baja densidad, partículas especialmente aterógenas, así como un descenso del cHDL (65). Se ha visto también que aproximadamente 2/3 de los pacientes con HTA esencial tienen alteraciones en el metabolismo de glucosa (66). La resistencia aumentada a la insulina o la DM tipo 2 y la intolerancia a la glucosa asociados a TG altos, cHDL bajo, HTA, obesidad central, se conoce como síndrome metabólico. Entre otros rasgos clínicos no incluidos en los criterios diagnósticos de este síndrome, pero presentes frecuentemente, están el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), la hiperuricemia, los niveles elevados del inhibidor del factor activador del plasminógeno y de proteína C reactiva. En el síndrome metabólico se observa un mayor potencial trombogénico y mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. (67, 68).

#### ***2.2.4 Tabaquismo***

El tabaquismo es un factor de riesgo importante y modificable de la enfermedad coronaria. Los efectos negativos del tabaco incrementan con el número de cigarrillos diarios y la antigüedad del tabaquismo (7). Los mecanismos nocivos del tabaco son varios debido a sus efectos sistémicos, vasculares y protrombogénicos (69). Los componentes perniciosos cuyo efecto es mejor conocido son la nicotina y el monóxido de carbono. 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, lo que ocasiona elevación de la presión arterial, las resistencias periféricas, la frecuencia y el gasto cardíaco. El tabaco provoca una alteración de la función endotelial, disminuyendo el flujo sanguíneo y la capacidad dilatadora de los vasos y es un factor para la producción del espasmo coronario. De otro lado tiene un efecto protrombótico, aumenta la actividad plaquetaria, el fibrinógeno y el factor VII. En los fumadores las

lipoproteínas también se alteran, los valores de TG ,de colesterol total y de cLDL son mayores y los de cHDL menores. Las LDL son más susceptibles a la oxidación.

Tras la supresión del tabaquismo en los pacientes con CI son necesarios 2-3 años para equiparar el riesgo a los que nunca habían fumado, en los sanos este período es de 10 años (8). La continuación del hábito de fumar tras un IM aumenta el riesgo de muerte y reinfartos (70). El tabaco es un factor de muerte súbita en pacientes con coronariopatía (71). Los que han dejado el tabaco tienen mejor pronóstico tras angioplastia coronaria (72). Extraña que el pronóstico y la respuesta al tratamiento trombolítico tras un IM sean mejores en los fumadores lo que puede ser explicado por el hecho que los fumadores, a diferencia de los no fumadores, tienen infartos en una edad más joven y con un grado de aterosclerosis coronaria menos avanzada (73).

Conviene añadir que el efecto negativo del tabaco también influye en los fumadores pasivos. Un metaanálisis en que se incluyen 18 estudios epidemiológicos sobre tabaquismo pasivo ha encontrado un incremento del riesgo de enfermedad coronaria de 25 % con una relación significativa dosis - respuesta, el aumento del riesgo es de 23% para los fumadores expuestos al humo de 1 a 19 cigarrillos y 31% para los expuestos al humo de más de 20 cigarrillos (74).

### ***2.2.5 Alcohol***

La ingestión de alcohol inferior a 30 g diarios se ha relacionado con menor riesgo coronario (3). Este riesgo se incrementa con el aumento del consumo de alcohol. El riesgo de muerte súbita es mayor en bebedores excesivos (12).

### ***2.2.6 Obesidad***

Existe una relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la morbimortalidad cardiovascular. En un estudio efectuado por ACS (“American Cancer Society”) se demuestra que a cada incremento de 1 en el índice masa-peso corporal corresponde un aumento de 1.1 del riesgo relativo de muerte cardiovascular en hombres de 30 a 44 años de edad y de 1.03 entre los de 65 a 74 años. En las mujeres esta relación es de 1.08 de riesgo relativo para el primer grupo de edad y 1.02 para el segundo (75). En el estudio DORICA (76) se ha visto que 13% de los varones españoles y el 18% de las mujeres son obesas. El 26% de la personas obesas presentaban más de dos factores de riesgo

cardiovascular. Las cifras de colesterol y HTA aumentaban a medida que aumentaba el IMC. La obesidad y las enfermedades que de ella se derivan suponen el 7% del gasto sanitario en España. Se ha identificado que la obesidad central ( diámetro de la cintura mayor de 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres) , que se asocia a otros factores de riesgo como la resistencia a insulina, hipertensión y dislipidemia, se relaciona con mayor riesgo cardiovascular (14).

### ***2.2.7 Sedentarismo***

El sedentarismo es un factor de riesgo cardiovascular e incluso una actividad física moderada puede reducir ese riesgo (14, 77). Su acción se produce a través de la modificación beneficiosa de la hipertensión arterial , dislipemias , diabetes y obesidad. En prevención secundaria los programas de rehabilitación cardíaca favorecen la vuelta al trabajo, mejoran la calidad de vida y disminuyen la morbi-mortalidad de los pacientes con gran eficacia (8).

## **2.3 Otros factores**

### ***2.3.1 Factores de la coagulación***

Distintos factores de la coagulación como el fibrinógeno, el factor VII, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), etc. han sido descritos como factores trombogénicos. Los datos del estudio ECAT (“The European Concerted Action on Thrombosis”) demuestran que los niveles del fibrinógeno, del factor del von Willebrand y de antígeno rtPA son predictores independientes para complicaciones coronarias(78). Además, se concluye que el riesgo coronario es menor en los pacientes con niveles bajos de fibrinógeno incluso cuando tienen unas concentraciones elevadas de colesterol. Gensini et al. han tratado el tema de la importancia del fibrinógeno como predictor independiente para la enfermedad cardiovascular, indicando que sus valores plasmáticos pueden ser influidos por el tabaquismo, la actividad física, la edad y el estado menopáusico. (12). Hay otros autores que consideran que todavía no existe una evidencia que permita determinar si el fibrinógeno tiene un papel causal en la aterotrombosis o, simplemente, es un marcador del grado del daño vascular (79). Los niveles elevados del factor VII también se asocian con la cardiopatía isquémica,

correlacionándose con las concentraciones de los triglicéridos, del colesterol, del fibrinógeno y con el período menopáusicos en las mujeres (80).

### **2.3.2 Hiperhomocisteinemia**

Varios estudios epidemiológicos de tipo caso-control y la mayoría de los estudios prospectivos, realizados para investigar la importancia de la hiperhomocisteinemia como FRCV, demuestran que las concentraciones elevadas de homocisteína (Hcy) aumentan el riesgo de padecer enfermedad vascular con afectación del sistema vascular periférico, el coronario y el cerebral (81, 82). Los resultados de un metaanálisis indican que los incrementos de 5  $\mu\text{mol/l}$  de homocisteína, respecto a los controles, aumentan la odds ratio para CI en 1.7, de la misma forma que lo harían 0.5 mmol/l de colesterol (82). Se ha encontrado una relación positiva entre los niveles de Hcy y la gravedad de la aterosclerosis coronaria en pacientes con riesgo cardiovascular bajo (83). La afectación vascular por la Hcy se produce a dos niveles. Por una parte favorece la aterogénesis por los siguientes mecanismos: citotoxicidad sobre la célula endotelial, proliferación fibrosa de la íntima, aumento del consumo plaquetario, oxidación LDL. Por otra parte favorece la trombogénesis alterando distintos parámetros de la coagulación (84). Una hiperhomocisteinemia moderada suele ser debida a un defecto en la actividad de las enzimas implicadas en el metabolismo del Hcy. La disminución de la actividad de estas enzimas puede ser debida a alteraciones en su estructura primaria /defectos genéticos/ o a disminuciones funcionales secundarias a déficit de sus coenzimas: la vitamina B12, vitamina B6 y el ácido fólico (84). De ahí viene el interés en el empleo de estas vitaminas como medidas de prevención. Se ha recomendado medir los valores de Hcy en pacientes con CI y/o ECV precoz que no tienen otros factores de riesgo y empezar un tratamiento con ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 en pacientes con valores de Hcy bajos (85,86).

Sabemos que el exceso de homocisteína es un factor de riesgo cardiovascular independiente, sin embargo aún no se ha demostrado de forma concluyente, que el tratamiento de este trastorno tenga un efecto preventivo.

### **2.3.3 Marcadores séricos de la 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, que precipita la formación de los trombos (87, 88). En esa relación se han realizados estudios sobre el valor predictivo de varios marcadores inflamatorios sistémicos como la proteína C reactiva, interleukina 1,6,8 , el factor de adhesión plaquetaria /PAF/, el factor de necrosis tisular alfa (TNF- $\alpha$ ). Se estudia también la influencia de distintos factores infecciosos / Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Helicobacter pylori, Citomegalovirus /. Se ha investigado más ampliamente la relación entre la enfermedad cardiovascular y la proteína C reactiva /PCR/. Las concentraciones elevadas de PCR en hombres aparentemente sanos se correlacionan con una tasa más alta de episodios vasculares (89). En un metaanálisis que incluía 22 estudios, el riesgo relativo cardiovascular de la población con valores de PCR elevados fue de 1,58, aunque los factores por los cuales se ha ajustado en los diferentes estudios incluidos difieren entre sí (90). Igualmente se ha demostrado que los niveles elevados de PCR tienen un valor pronóstico para eventos coronarios en pacientes con angina estable o inestable (91). Los valores elevados de PCR se han relacionado con diversos factores como la HTA, el índice de masa corporal, la diabetes mellitus, la obesidad, la terapia hormonal sustitutiva y las infecciones e inflamaciones crónicas. La actividad física, la pérdida de peso y el tratamiento con estatinas y fibratos se relacionan con una disminución de los valores de la PCR.(92). La determinación de la PCR tiene hoy día utilidad para completar la estratificación del riesgo cardiovascular en la población sana con riesgo cardiovascular moderado (92). Otros nuevos marcadores de la actividad aterosclerótica son la proteína plásmatica asociada al embarazo que podría tener un papel como marcador de inestabilidad de la placa aterosclerótica; la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína A que es un predictor de episodios coronarios en sujetos de mediana edad con diferentes valores de colesterol aparentemente sanos y la cistina C como un factor pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo (92). En el futuro queda por precisar la utilidad de los marcadores inflamatorios en la evaluación estándar de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

#### ***2.3.4 Microalbuminuria y ácido úrico.***

La microalbuminuria es un elemento básico en la evaluación y el seguimiento del riesgo de los pacientes con diabetes y HTA. Se considera que la microalbuminuria es un marcador de la disfunción endotelial que existe no sólo en el capilar glomerular sino también a nivel del todo el árbol vascular. Se ha demostrado su valor pronóstico para la mortalidad o para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la población tanto diabética como no diabética (93).

El papel del ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular ha sido controvertido. En el estudio Rotterdam los valores elevados del ácido úrico se han asociado con un riesgo aumentado para sufrir infarto de miocardio e ictus (94).

### 3. Factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular

Las enfermedades cerebrovasculares o ictus vasculocerebral constituyen un conjunto heterogéneo de diferentes trastornos que en última instancia afectan a la circulación cerebral y ocasionan una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Ellos pueden dividirse en dos grandes grupos: isquemia cerebral y hemorragia cerebral. Dentro de la enfermedad cerebrovascular las lesiones vasculares isquémicas representan 70%, las hemorrágicas 27% y 3% son de causa desconocida (95).

Existe un perfil de factores de riesgo cerebrovascular que difiere en los infartos y en las hemorragias cerebrales (96,97). Abroix et al. compararon los factores de riesgo en un grupo de pacientes de los dos subtipos de ictus y concluyeron que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo tanto en los infartos cerebrales como en las hemorragias intracerebrales. El análisis comparativo entre ambos grupos demostró que en el infarto cerebral eran más frecuentes la diabetes, la enfermedad cardíaca valvular, la fibrilación auricular, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la dislipemia. En cambio en la hemorragia cerebral eran más frecuentes la hipertensión arterial, la cefalea migrañosa, los anticoagulantes orales y la hepatopatía crónica (96).

En conclusión, los factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular principales son, respectivamente, para:

- ictus aterotrombótico : hipertensión, diabetes, tabaquismo y dislipemia
- ictus cardioembólico : fibrilación auricular e infarto de miocardio reciente
- ictus hemorrágico: hipertensión

La hipertensión también causa lipohialinosis que constituye el sustrato patológico en los infartos lacunares (95). Dentro de los factores de riesgo cerebrovasculares no modificables están la edad, el sexo, la raza, la historia familiar.

En la presente revisión nos concentraremos principalmente en los aspectos relacionados con los factores de riesgo del ictus isquémico.

### **3.1 Factores de riesgo no modificables**

#### ***3.1.1 Edad y sexo***

La edad es el factor de riesgo cerebrovascular no modificable de mayor importancia. La incidencia de ictus se duplica cada década a partir de los años 55 de edad tanto en los varones como en las mujeres (95,98). Existen, también, diferencias etiopatogénicas relacionadas con la edad, en la población más joven existe una mayor diversidad etiológica y menor prevalencia de la enfermedad aterosclerótica, así como una mayor incidencia de ictus de causa indeterminada (99). La incidencia de ictus es mayor en los varones que en las mujeres, a pesar de eso la prevalencia y la mortalidad global es mayor en la mujer, probablemente en relación con su mayor esperanza de vida (95). Durante la etapa fértil de la mujer la incidencia del ictus en la mujer es similar a la del varón y los factores de riesgo en este grupo son el tabaquismo, la migraña y la utilización de anticonceptivos orales (100). Tras la menopausia se produce un incremento del riesgo de ictus, de origen multifactorial.

#### ***3.1.2 Raza***

Se sabe que la raza negra tiene una mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular que la blanca; existen grupos étnicos, como los japoneses, que tienen mayor incidencia de ictus hemorrágico (101).

#### ***3.1.3 Historia familiar y marcadores genéticos***

La historia familiar de enfermedad cerebrovascular en familiares de primer grado se relaciona con una mayor incidencia de ictus en los descendientes (102,103). En el estudio Framingham se encontró que la historia paterna suponía un riesgo relativo de ictus de 2.4, mientras que la materna era de 1.4 (103). Estos datos demuestran una probable influencia genética. Se han realizado varios estudios para aclarar el papel de los factores genéticos en la enfermedad vascular cerebral. Se han estudiado las mismas alteraciones genéticas como en la CI y se ha encontrado una asociación entre la doble delección del gen de ECA (enzima convertidora de la angiotensina) e ictus isquémico en pacientes hipertensos (101). Se ha descrito una relación entre el genotipo de la

glicoproteína Ib $\alpha$  plaquetaria y la enfermedad isquémica cerebrovascular (101). Respecto a la hiperlipemia se han implicado genes responsables del fenotipo de la lipoproteína (a) y un mayor riesgo de ictus (101). Riesgo aumentado de ictus isquémico existe también en varias enfermedades hereditarias como síndrome de Marfan, la enfermedad de Fabry, la neurofibromatosis (104)

## **3.2 Factores de riesgo modificables**

### ***3.2.1 Hipertensión arterial***

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo modificable tanto para el ictus aterotrombótico como para el ictus hemorrágico y lacunar. Es responsable del 35-45% (varía según la edad) de los ictus y del 15% de las cardiopatías isquémicas (101). El riesgo relativo de los hipertensos es de 3-4 veces mayor que el soportado por los normotensos (98). El riesgo aumenta proporcionalmente con las cifras de la hipertensión, tanto sistólica como diastólica o combinada (98). Según un metaanálisis por cada incremento de 10 mmHg de la presión diastólica se incrementa el riesgo de ictus un 80% (105). Una reducción de 10-12 mmHg en la tensión sistólica o 5-6 mmHg en la diastólica consigue una disminución en la incidencia de ictus de 35% (98). El tratamiento de la presión sistólica aislada, que es de mayor prevalencia en los ancianos, también tiene un efecto favorable en la prevención del ictus. Se ha demostrado que el tratamiento activo de la hipertensión sistólica aislada en un período de 5 años en 1000 pacientes puede prevenir 29 ictus (46). Conviene añadir que el tratamiento hipotensor debe tener el objetivo de normalizar y no sólo reducir la tensión arterial ya que la mortalidad más baja por ictus ha sido asociada con niveles de tensión arterial dentro de los límites normales ( $< 140/85$ ) (106). En general, según los datos de distintos estudios, el tratamiento antihipertensivo se ha asociado con una reducción en la incidencia de ictus de 35% a 44% (104).

### ***3.2.2 Diabetes mellitus (DM)***

La diabetes se asocia a la enfermedad aterosclerótica en todas sus formas: CI, EAP y ECV. En este sentido, el riesgo relativo de ictus isquémico se triplica en la población masculina y es 4-5 veces mayor en el sexo femenino (107). La diabetes se

considera responsable del 7% de la mortalidad debida a ictus isquémico (101). Los mecanismos mediante los cuales la hiperglicemia puede causar aterosclerosis son varios: alteración en las lipoproteínas aterogénicas; aumento de la agregación plaquetaria ; glicosilación de la pared arterial ; disminución de la actividad fibrinolítica e incremento de la coagulabilidad (107). El significado de la DM en hemorragia cerebral es incierto. El estudio “The Honolulu Heart Program” ha demostrado una relación de la DM con el ictus isquémico pero no con el ictus hemorrágico (108).

No hay que olvidar que el riesgo cerebrovascular en pacientes con DM tipo II se asocia al valor de la glucemia así como a la presencia de hipertensión y dislipemia y que su control y tratamiento reducen este riesgo (104, 109, 110) A su vez, la microalbuminuria es un marcador clínico en los pacientes diabéticos vinculado a mayor prevalencia de ictus (111). La resistencia a insulina y la hiperinsulinemia también pueden considerarse factores de riesgo de infarto cerebral (104,112,113).

### **3.2.3 Dislipemias**

El colesterol total es un potente predictor de riesgo de cardiopatía isquémica, en cambio no hay acuerdo de que lo sea en el ictus. Para aclarar esta cuestión se ha realizado un metaanálisis de 45 estudios prospectivos cuyo resultados no han demostrado relación entre el colesterol total y el riesgo de ECV (105). Una posible explicación de los datos de este metaanálisis podría ser la distinta relación entre los diferentes clases de ictus y el colesterol total. Se ha propuesto una relación de forma “U” entre los valores de colesterol y el riesgo de ictus de todos los subtipos debido a una asociación positiva al ictus isquémico y una asociación negativa al ictus hemorrágico (114). Leppala et al. han estudiado la relación de la hipertensión, el colesterol y los antioxidantes, por una parte, con las diferentes clases de ictus, por otra parte. Ellos han encontrado una asociación inversa entre las concentraciones de colesterol total y el ictus hemorrágico y una asociación positiva entre el ictus isquémico y concentraciones de colesterol  $\geq 7.0$  mmol/l (~270 mg/dl) (115). El estudio de Copenhagen observó un aumento del riesgo de ictus isquémico para concentraciones de colesterol total  $> 8$  mmol/l (~ 310 mg/dl) (116), lo que podría explicar los resultados del metanálisis mencionado arriba teniendo en cuenta el escaso intervalo de los valores del colesterol fijados en ese análisis ( límite mínimo  $<4,9$  mmol/l y límite máximo  $> 6.9$  mmol/l) . Por otro lado en el estudio “Asia Pacific Cohort Study” se ha observado un

incremento del 25% del riesgo de ictus por cada aumento con 1 mmol/L (39 mg/dl) en los valores del colesterol total (117) En cuanto al cHDL, existen datos de varios estudios que demuestran una asociación inversa entre las concentraciones de cHDL y el riesgo de padecer un evento cerebrovascular isquémico(104, 115,116,,118, 119).

Una demostración indirecta de la asociación entre las hiperlipemias y el ictus isquémico son los resultados de varios estudios que han encontrado una reducción de la incidencia de la ECV conseguida a través de la disminución de las concentraciones lipídicas durante tratamiento con estatinas (120,121,122). Los estudios 4S y CARE, arriba mencionados, han demostrado una reducción del riesgo de ictus de un 28% y de un 31% respectivamente, mientras que en el estudio WOSCOP se ha observado una reducción más baja no significativa de un 10 % (120). Varios estudios posteriores (ASCOT-LLA, CARDS, TNT) también observan el efecto beneficioso del tratamiento con estatinas en la prevención del infarto cerebral (22,23,25). En el metaanálisis de Amarencu et al. se estima que con la reducción de los niveles de cLDL con 10% se disminuye el riesgo de ictus con 15.6% (123). Así mismo son importantes los resultados del estudio SPARCL (“Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels”) que ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante con estatinas puede reducir la incidencia de ECV en pacientes sin enfermedad coronaria previa, pero con antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio (124). Los efectos beneficiosos de las estatinas, que incluyen estabilización de la placa aterosclerótica, supresión de la inflamación, mejoramiento de la función endotelial y de la actividad antiagregante son probablemente uno de los mecanismos de la reducción de los infartos cerebrales, independientemente de la reducción de los niveles de colesterol (125,126). Por otro lado las estatinas podrían reducir el riesgo de ictus indirectamente. Se conoce el hecho que los eventos coronarios se relacionan con un riesgo de accidentes cerebrovasculares, especialmente cardioembólicos, más alto, así que la reducción de la incidencia de cardiopatía isquémica mediante tratamiento con estatinas podría tener importancia en la prevención del ictus.

El papel de los triglicéridos en el riesgo cerebrovascular es controvertido. Existen estudios sobre la relación entre la dislipemia y el ictus que demuestran que el cLDL y los TG son factores de riesgo independientes del infarto isquémico (127,128). La lipoproteína (a) es otro factor asociado con un aumento del riesgo cerebrovascular, aunque todavía no está demostrado su la reducción de su niveles produce una disminución de este riesgo (95, 104).

### ***3.2.4 Tabaquismo***

El tabaquismo está reconocido como un factor de riesgo cerebrovascular, multiplicando por 1.5 el riesgo de ictus, respecto a los no fumadores (98). En los fumadores existe un aumento del riesgo de padecer un ictus tanto isquémico como hemorrágico y este aumento es relacionado positivamente con el número de cigarrillos diarios (95). El tabaquismo puede potenciar el efecto de otros factores de riesgos y sus efectos negativos también afectan a los fumadores pasivos (104).

### ***3.2.5 Alcohol***

Para describir la relación entre el consumo de alcohol y la ECV se ha propuesto una curva epidemiológica de forma J para el ictus isquémico y una asociación positiva lineal para el ictus hemorrágico (129). Así que, el consumo leve - moderado de alcohol tiene un efecto protector para el ictus isquémico, un aumento del consumo incrementa el riesgo para accidentes cerebrovasculares (104).

### ***3.2.6 Obesidad***

La obesidad se considera un factor de riesgo cerebrovascular independiente, especialmente la obesidad de tipo central (95). Además las personas obesas tienen cifras más elevadas de tensión arterial, glucemia o colesterol y la pérdida de peso se relaciona con su mejor control (14,104). La obesidad central forma parte del síndrome metabólico que es un predictor para desarrollo de enfermedades cardiovasculares (104).

### ***3.2.7 Marcadores de aterosclerosis***

La estenosis asintomática de la arteria carótida (EAC) es común y a menudo se detecta incidentalmente. La población con EAC tiene mayor riesgo de sufrir un ictus. Estenosis superiores al 70% comportan un riesgo de ictus entre 2-5% en el primer año y este riesgo se aumenta con la gravedad de la estenosis (98). Por eso en estos pacientes es importante el control estricto de los factores de riesgo cardiovasculares (104). La

existencia de placas ateroscleróticas de grosor de  $\geq 4$  mm en el cayado aórtico es también un predictor de recurrencia de ictus y de otros eventos vasculares /IAM, embolismo periférico o muerte vascular/ (128). La prevalencia de enfermedad coronaria es alta en pacientes que han sufrido un primer ictus. En el “Lausanne Stroke Registry”, el 22% de los ictus aterotrombótico tenía historia previa de cardiopatía isquémica y el 5% de arteriopatía periférica (101). Un estudio poblacional realizado en Asturias mostró que la EAP se asociaba a un incremento del riesgo total de ictus ( OR del 3.4%) (131). La EAC., CI y EAP son distintas manifestaciones de una enfermedad generalizada que es la aterosclerosis y por eso son marcadores de un riesgo cerebrovascular aumentado.

### 3.3 Otros factores

La importancia de nuevos factores de riesgo ha sido estudiada no sólo en la cardiopatía isquémica, sino también en la enfermedad cerebrovascular. Se ha demostrado que la *hiperfibrinogenemia* está correlacionada con la incidencia y la recurrencia de los eventos cerebrovasculares (95, 132). Otros factores implicados en la patogénesis del ictus son: *la proteína C reactiva, el factor VII, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI), el antígeno rtPA.* (95,133). También se estudia el papel de la *lipoproteína asociada a fosfolipasa A2* y de distintos *factores inflamatorios e infecciosos ( Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Helicobacter pylori, Citomegalovirus )* (104). Son necesarios más estudios para determinar la importancia de todos estos factores en la evaluación y el tratamiento de la enfermedades cardiovasculares.

Por lo que hemos visto hasta aquí, la *hiperhomocisteinemia* es un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular tanto coronaria como cerebral y periférica. El aumento de las concentraciones de Hcy varía según la localización de las lesiones vasculares: así la incidencia de hiper-Hcy es mayor en los pacientes con enfermedad cerebrovascular (alrededor de un 40%), media en la enfermedad arterial periférica ( un 25%) y baja en la enfermedad coronaria (15%) (134). Los resultados de varios estudios demuestran la asociación entre la hiper-Hcy moderada y la enfermedad cerebrovascular –odds ratio –1.2÷1.6. (134). Las concentraciones elevadas de Hcy no sólo son factor de riesgo cerebrovascular, sino también se relacionan con la gravedad de la aterosclerosis cerebral (135). Los resultados de un estudio realizado por Eikelboom et al demuestran que la hiper-Hcy se asocia sólo al ictus aterotrombótico y no a los otros

tipos de ictus , lo que puede confirmar los efectos atoregénicos de la Hcy (136). Concentraciones elevadas de Hcy han sido observadas también en pacientes con ataques isquémicos transitorios y con estenosis de la arteria carótida (137). Se considera que una disminución de los niveles de la Hcy con  $3\mu\text{mol/l}$  podría reducir con 19% el riesgo de ictus (104) . Queda por determinar si la reducción farmacológica de los niveles de Hcy disminuye el riesgo para un primer infarto cerebral.

### **3.4 Factores de riesgo del ictus cardioembólico.**

Las cardiopatías de alto riesgo para ictus de origen embolígeno son la fibrilación auricular (FA), la estenosis mitral y las prótesis valvulares, el infarto reciente del miocardio, la insuficiencia cardíaca. La FA es la alteración cardíaca más frecuente asociada a ictus tromboembolígeno. La incidencia anual de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en los distintos estudios prospectivos oscila entre 3.0 y 8.3% (98). Este factor quintuplica el riesgo de padecer ictus y lo multiplica por 17 si, además , se asocia a cardiopatía estructural (101). De forma independiente la FA confiere mayor severidad y peor pronóstico al infarto cerebral (138). Conviene señalar la relación entre la CI y la ECV. La incidencia de eventos cerebrovasculares es aproximadamente del 1.5-3% en las cuatro primeras semanas tras un IAM (infarto agudo de miocardio). Posteriormente, existe un riesgo de ictus de 2% anual después del infarto (101,139). Otro factor embolígeno es la insuficiencia cardíaca que duplica o triplica el riesgo de ictus respecto a la población general y existe un asociación inversa entre la incidencia de ictus y la fracción de eyección cardíaca (101, 104).

#### 4. Factores de riesgo de la enfermedad arterial periférica

Otro territorio vascular afectado por la aterosclerosis son las arterias de los miembros inferiores. La influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la aparición de la enfermedad arterial periférica ha sido menos estudiada que en el caso de la enfermedad coronaria. Los pacientes con EAP tienen una mortalidad más alta que la población general y un alto riesgo de fallecer de enfermedad cardiovascular (140,141). La principal causa de fallecimiento en estos pacientes es la cardiopatía isquémica (50% de la mortalidad), seguida por el ictus (15%) y por la enfermedad vascular abdominal (10%) (101). En el estudio de Framingham se ha observado que el 46% de los varones y el 40% de las mujeres que presentan una claudicación intermitente tienen eventos coronarios en un seguimiento a 10 años, lo cual supone un riesgo dos o tres veces superior que el de personas de su misma edad (142). Este mismo estudio ha demostrado que los factores de riesgo asociados a un riesgo aumentado para claudicación intermitente y EAP respectivamente son la edad, el sexo masculino, el colesterol, la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes mellitus y la historia de CI (143). El **tabaco** es reconocido como el factor de riesgo principal para el desarrollo y la progresión de la claudicación intermitente (141, 143). Price et al. han confirmado la importancia del hábito de fumar demostrando que el tabaquismo es un factor más potente para la aparición de la EAP que de la CI (144). Dejar de fumar aumenta la supervivencia a largo plazo en los pacientes con EAP (145). De igual forma, se ha observado que la **hipertensión arterial** es un factor de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis de los miembros inferiores (141, 143). En el estudio de Framingham el riesgo atribuible para hipertensión /estadio II o mayor/ y claudicación intermitente es 30% (143). La **diabetes mellitus** también se asocia a la EAP. La prevalencia de claudicación intermitente en varones y mujeres diabéticos es respectivamente 3.4 y 5.7 más frecuente que en sujetos sanos (146). En los estudios en los que se utiliza el índice tobillo-brazo, como técnica para para detección del trastorno vascular, la prevalencia de la EAP en los individuos diabéticos oscila entre el 20% y el 30% (145). El tiempo de evolución y la gravedad de la diabetes están correlacionados con la incidencia y el grado de afectación de la EAP(145). Se ha observado también que con cada 1% de aumento de la hemoglobina glucosilada, el riesgo de EAP aumenta con 28% (147). La progresión de la EAP es más rápida en pacientes diabéticos y la frecuencia de amputaciones más alta (146). En

cuanto a las **dislipemias**, existe cierta controversia sobre su papel en el desarrollo de la arteriopatía de los miembros inferiores. Pintó et al. han analizado los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos en pacientes afectados por EAP (148). Ellos concluyen que una concentración baja de cHDL y alta de triglicéridos entre los factores de riesgo lipídicos, y la HTA y el tabaquismo, entre los no lipídicos, se asocian de forma significativa e independiente con la aterosclerosis de las extremidades inferiores. Ni el colesterol total ni el cLDL han sido significativamente diferentes entre los pacientes y los controles. Vigna y Fellin han revisado la relación existente entre la EAP y la presencia de alteraciones de los lípidos plasmáticos (149). La mayoría de los estudios /9 de 13 / han encontrado que un aumento de los valores de TG se asocia con la arteriosclerosis periférica. El aumento del colesterol total y del cLDL ha sido relacionado con menor frecuencia ( 6 de 13 estudios). Los valores del cHDL se han asociado negativamente con la EAP en 7 de 13 estudios. Tres de los cinco estudios que han analizado las concentraciones de Lp/a/ han encontrado relación de estos con la aterosclerosis aortofemoral. Finalmente Vigna y Fellin concluyen que las arterias de territorio vascular periférico son particularmente sensibles a los efectos nocivos del tabaco, la hipertensión y el síndrome metabólico presentado como hipertrigliceridemia, elevación de VLDL y reducción de cHDL. Ellos suponen que las arterias coronarias son más afectables por concentraciones elevadas de cLDL. Por otro lado se han demostrado datos que el tratamiento de la hiperlipemia con estatinas reducen la incidencia de claudicación intermitente y la progresión y el empeoramiento funcional de la EAP (147, 150). Se ha visto también que la utilización de fármacos cardioprotectores como estatinas, IECAs, beta –bloqueantes y aspirina reducen la mortalidad a largo plazo en pacientes con EAP (151). Estos datos nos muestran la importancia del control de los factores de riesgo cardiovasculares en la EAP.

## 5. Aterosclerosis generalizada en pacientes con CI.

Como se ha comentado hasta aquí la aterosclerosis afecta a las arterias a distintos niveles. A su vez, no es rara la coexistencia de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, ictus isquémico o enfermedad carótida asintomática (152, 153). Wilt et al. estudiaron la prevalencia de EAP y ECV en 4159 participantes del estudio CARE – pacientes con historia previa de IM y con niveles de colesterol total menores de 240 mg /dl (154). La prevalencia de la aterosclerosis generalizada. sintomática fue 12.9%; 8.5% de los participantes tenían enfermedad arterial periférica y 5.3 % enfermedad cerebrovascular\*. La aterosclerosis generalizada fue asociada con la edad, la hipertensión, con una historia previa de infartos de miocardio multiples , la diabetes y el tabaquismo. La presencia de aterosclerosis generalizada fue relacionada más fuertemente con el hábito de fumar. No se encontró asociación con las concentraciones lipídicas pero hay que tener en cuenta que en este estudio participaron individuos con valores de colesterol total menores de 240 mg/dl.

En otro ensayo clínico se investigaron la influencia de los factores de riesgo en la EAP y ECV en pacientes con CI previa, valores bajos de cHDL y de cLDL deseables (155). Los resultados más importantes de este estudio fueron:

- el tabaquismo tenía una influencia significativa en la prevalencia tanto de la enfermedad arterial periférica como de la enfermedad cerebrovascular.
- La influencia de la diabetes mellitus era mayor en la prevalencia de la enfermedad arterial periférica y la de la hipertensión, en la enfermedad cerebrovascular
- en la presencia de 2 o más factores de riesgo se ha encontrado un aumento importante en la prevalencia como de la EAP, tanto de la enfermedad cerebrovascular.

La importancia clínica de la aterosclerosis generalizada consiste en el incremento significativo de la mortalidad en pacientes con coexistencia de CI, ECV y EAP, comparada con la mortalidad en pacientes en que la única manifestación clínica de aterosclerosis es la CI (154). Se ha visto que en los pacientes con cardiopatía isquémica y antecedentes de ECV o EAP hay un incremento doble del riesgo para muerte o infarto de miocardio y también son más frecuentes los ictus y los ataques isquémicos transitorios (156).

---

\*Algunos de los pacientes tenían enfermedad en diferentes territorios arteriales o enfermedad diagnosticada por más de un método.

## 6. Tratamiento hipolipemiante y control de la hiperlipemia

Hemos visto hasta aquí que la dislipemia es un factor de riesgo cardiovascular importante y existen múltiples ensayos clínicos que demuestran que reduciendo los valores de colesterol, especialmente del c LDL, se reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Basándose en estos datos epidemiológicos y ensayos clínicos el “National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III” (NCEP-ATP III) (157) ha propuesto un algoritmo terapéutico para control de la hiperlipemia y reducción de los valores de cLDL según el riesgo cardiovascular de los pacientes. El objetivo del tratamiento mediante fármacos hipolipemiantes y cambios en el estilo de vida en los pacientes con alto riesgo (pacientes con enfermedad coronaria o otra forma de enfermedad aterosclerótica establecida, diabetes, y dos o más de dos factores de riesgo con riesgo coronario más de 20% a 10 años) es un valor de cLDL menor de 100 mg/dl. En el NCEP –ATP III se define una nueva categoría de riesgo cardiovascular, la de muy alto riesgo, en que se incluye a los pacientes con episodios previos de enfermedad cardiovascular con uno o más de los siguientes factores de riesgo: diabetes, tabaquismo, síndrome metabólico y los pacientes con síndromes coronarios agudos. En este grupo habrá que considerar como objetivo terapéutico opcional un valor de cLDL menor de 70 mg/dl. Ello se basa en los resultados del “Heart Protection Study” (30) en el que el simvastatina disminuyó de forma significativa la mortalidad por todas y los principales episodios cardiovasculares, tanto en los pacientes con valores de cLDL superiores, como inferiores a 100 mg/dl. En el TNT (25) el tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina en pacientes con enfermedad coronaria redujo el cLDL hasta un valor de 77 mg/dl y la morbimortalidad cardiovascular en un 22% respecto a los que alcanzaron un valor medio de cLDL de 99 mg/dl con un tratamiento menos energético. Basándose a estas observaciones, se ha sugerido que de forma opcional podría prescribirse estatinas a todos los pacientes coronarios, independientemente de sus valores de colesterol (158). Este planteamiento se justifica ante la posibilidad de que haya factores aterogénicos no identificados cuyos efectos lesivos en las arterias quedan atenuados al disminuir el colesterol por debajo de los valores habituales de los pacientes. Por otro lado cuando el paciente de alto riesgo tiene valores de triglicéridos altos y de cHDL bajos debe valorarse también la utilización de fibrato, resinas o ezetimibe.

Sin embargo, a pesar de las indicaciones de las guías clínicas para el manejo de la hiperlipemia, ella tiende a infratratarse (159,160, 161, 162, 163). En el estudio EUROASPIRE (160) de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica la prescripción de hipolipemiantes era de 32% y casi la mitad de los pacientes en tratamiento tenían colesterol total  $> 5.5$  mmol/l ( $\approx 215$  mg/dl). Resultados similares se observan en el estudio Programa 3C (162), realizado en España que evaluó la prevalencia de factores de riesgo y el tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en pacientes con enfermedad coronaria. Gomez-Belda et al.(163) estudiaron el grado de cumplimiento de los objetivos terapéuticos definidos por las últimas modificaciones en el NCEP-ATP III en pacientes con alto y muy alto riesgo cardiovascular. El 45% de los pacientes con alto riesgo cardiovascular (AR) y 67% de muy alto riesgo (MAR) recibían tratamiento con estatinas, pero sólo en 38% de AR y en 15% de MAR se habían conseguido los objetivos de cLDL ( $< 100$  mg/dl y  $< 70$  mg/dl, respectivamente) (163). Ellos calcularon que aunque se optimizase al máximo el tratamiento hipolipemante disponible los objetivos terapéuticos no podrían conseguirse en 31% de AR y en 51% de MAR, pero a pesar de esto se ha mostrado que todavía existen posibilidades de mejoría en el control de la hiperlipemia. Solo 38% de los pacientes con AR consiguen el objetivo terapéutico de cLDL  $< 100$  mg/dl, que podría llegar hasta el 69%. El tratamiento de la hiperlipemia también es insuficiente en pacientes con ECV y EAP (164, 165). Al inicio del estudio VISP solo 50% de los pacientes con ictus isquémico en cuales estaba indicado tratamiento de la dislipemia recibían hipolipemante y menos de la mitad tenían valores de los lípidos dentro de los recomendables (165).

Es evidente que los criterios para el tratamiento de las dislipidemias están cambiando, aparecen nuevas indicaciones para la utilización de las estatinas y se presta más atención al control de los factores de riesgo cardiovasculares.

## **II. HIPÓTESIS**

La aterosclerosis es una enfermedad vascular sistémica que puede afectar a cualquier territorio vascular, con una distribución irregular y en grados variables. Los territorios vasculares preferentemente afectados son la aorta, las arterias de miembros y coronarias, las carótidas y los vasos intracraneales. Existen factores de riesgo comunes para las diversas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis como la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes, las dislipemias, la obesidad, etc. No obstante, los factores de riesgo cardiovascular desempeñan un papel variable según el territorio vascular afectado y el grado de su influencia no es aún suficientemente conocido.

Por otro lado la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares que incluye el control de la hiperlipemia viene indicada en las guías clínicas y su eficacia es bien conocida, pero su aplicación en la práctica clínica no es suficiente, según han demostrado diversos registros y estudios.

### **III. OBJETIVOS**

1. Objetivo principal: analizar y comparar el perfil de factores de riesgo cardiovascular en las distintas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

2. Objetivo secundario: conocer el grado de control de la hiperlipemia y la prescripción de fármacos hipolipemiantes en pacientes con aterosclerosis en diferentes territorios vasculares tras un ingreso hospitalario.

## **IV. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **1. Casuística**

Se ha estudiado la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en 820 pacientes ingresados consecutivamente en los Servicios de Medicina Interna, Cardiología, Neurología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico de Granada en el período 1.01.1999 – 31.12.2000 con el diagnóstico de cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio), ictus isquémico y enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico.

## **2. Métodos**

### **2.1 Método clínico**

Se ha realizado un estudio descriptivo, recogiendo directamente de las historias clínicas datos demográficos (edad, sexo), antecedentes de factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad, antecedentes familiares), las cifras de presión arterial sistólica y diastólica (corresponden a la determinación más próxima al alta) y el tratamiento con algún fármaco hipolipemiente al alta hospitalaria.

### ***Definiciones***

Antecedentes personales de:

- cardiopatía isquémica: antecedentes documentados o datos de anamnesis de infarto de miocardio y/o angina de pecho o revascularización coronaria
- enfermedad cerebrovascular: historia documentada o datos de anamnesis de ataque isquémico transitorio o ictus.
- enfermedad arterial periférica: antecedentes documentados o datos de anamnesis de claudicación intermitente o otra manifestación clínica de enfermedad arterial periférica (dolor en reposo y/o lesiones necróticas cutáneas en extremidades inferiores y ausencia de pulsos periféricos), EAP diagnosticada por Doppler o arteriografía, antecedentes de cirugía de revascularización.

Factores de riesgo cardiovascular –antecedentes documentados o datos de anamnesis de:

- antecedentes familiares – pacientes cuyos familiares directos han presentado CI y/o ictus y/o EAP
- hipertensión – persona diagnosticada de hipertensión que está recibiendo tratamiento farmacológico o sólo dieta
- antecedentes de dislipemia - pacientes con hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia ya conocidas y en tratamiento con dieta o fármacos
- diabetes – pacientes diagnosticados de diabetes llevando tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina .
- tabaquismo – fumador, exfumador si consta como tal en la historia clínica
- obesidad – si consta como tal en la historia clínica

## 2.2 Método analítico

Las cifras de lípidos registradas ( cifras de colesterol total, cLDL, cHDL, TG ) fueron las determinadas durante las primeras 24 horas cuando se hallaban disponibles, o, en su defecto , las más próximas al ingreso hospitalario.

## 2.3 Método estadístico

Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Los factores de riesgo fueron dicotomizados en forma de presencia frente a ausencia en relación con el juicio clínico. Las variables categóricas se han presentado como porcentaje. Se ha realizado la comparación de proporciones entre más y dos grupos mediante la prueba de  $\chi^2$ . Las medias entre dos grupos se compararon mediante la prueba de t de Student para las variables con distribución normal y de Mann-Whitney cuando la distribución no era normal. Las medias entre más de dos grupos se compararon con el análisis de la varianza para las variables continuas con distribución normal y con la prueba de Kruskal-Wallis para las variables con distribución no normal, se utilizó el test de Bonferoni para analizar las diferencias intragrupos.. El nivel de significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ . Posteriormente las variables se sometieron a un análisis multivariante mediante el procedimiento de regresión logística con una selección "paso a paso" cuando p era inferior a 0,05 en el

análisis univariante. Se valoró la bondad del ajuste y se calcularon los intervalos de confianza del 95% de las odds ratio. Los grupos se han analizado según sexo, diagnóstico clínico y número de manifestaciones clínicas ateroscleróticas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

#### **2.4 Método bibliográfico**

La revisión bibliográfica se realizó mediante búsqueda de publicaciones en la base de datos Medline en el período 1990 - 2006.

## **V. RESULTADOS**

Se ha registrado a un total de 820 pacientes, 587 varones con una edad media de  $66,79 \pm 11,09$ ; y 233 mujeres con una edad media de  $73,27 \pm 9,76$  años. La mayoría de los pacientes (362) presentaron infarto agudo de miocardio (44,1%), 247 (30.1%) ictus isquémico y 211 (25,7%) enfermedad arterial periférica.

### **Prevalencia de los factores de riesgo y valores de lípidos y presión arterial en la población estudiada total.**

La prevalencia de los factores de riesgo de la población estudiada se presenta en la tabla 1. La edad media era de  $68,63 \pm 11,12$  años, la mínima de 27 y la máxima de 92 años. Los diabéticos eran 35,9 % de la muestra total y los hipertensos 54,0 %.

Tabla 1. Prevalencia de los factores de riesgo en el total de la población estudiada ( n = 820).

Factor de riesgo	Número	Porcentaje
Edad ( media $\pm$ DE )	68,63 $\pm$ 11,12	
Sexo: varones	587	71,6
Diabetes	294	35,9
Hipertensión	443	54,0
Tabaquismo	421	51,3
Fumadores	273	33,3
Ex-fumadores	148	18,0
Antecedentes de dislipemia	183	22,3
Obesidad	114	13,9
Antecedentes familiares	41	5

El 21,8% de los pacientes eran hipertensos y diabéticos, 14,6% eran hipertensos y tenían antecedentes de dislipemia. Los diabéticos con antecedentes de dislipemia eran 10,1%. (fig1).

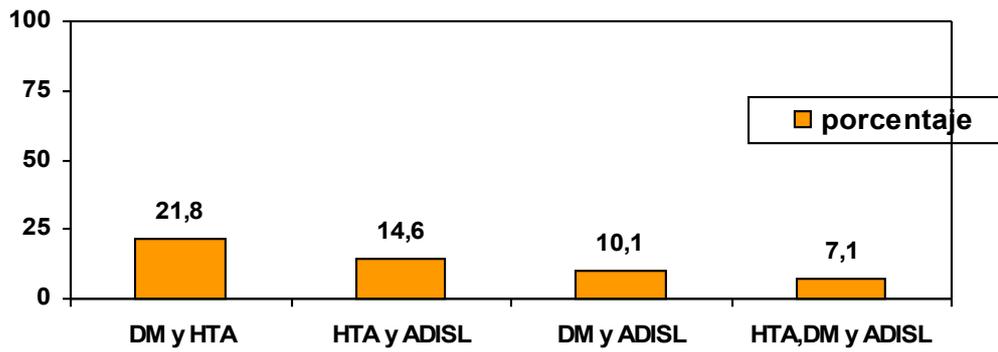


Fig 1. Porcentaje de pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular ( DM – diabetes mellitus, HTA – hipertensión arterial, ADISL – antecedentes de dislipemia ).

El 90,9 % de los pacientes tenían al menos uno de los mayores factores de riesgo cardiovasculares convencionales: hipertensión, antecedentes de dislipemia, diabetes mellitus o tabaquismo (fumador o ex-fumador).

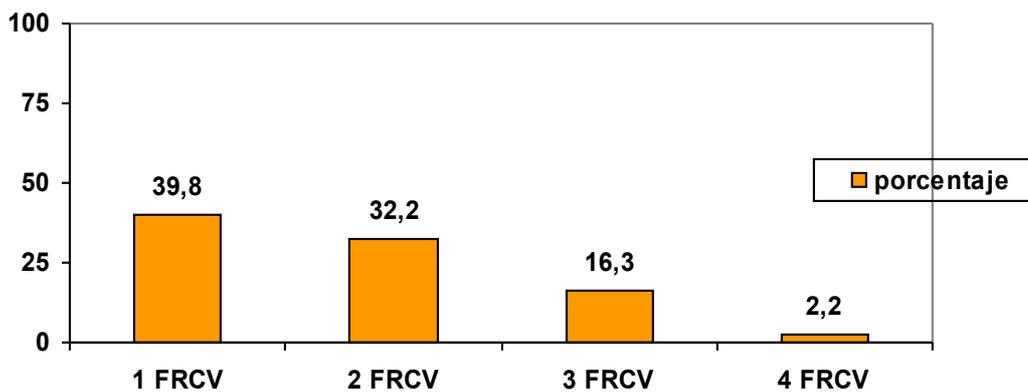


Fig 2. Porcentaje de pacientes con uno o más de un factor de riesgo cardiovasculares.

En la tabla 2 se observa la prevalencia de los factores cardiovasculares calculada sobre el sexo de los pacientes. Destaca con diferencias significativas la mayor prevalencia de fumadores entre los varones y la de hipertensión, diabetes y obesidad entre las mujeres. Las mujeres tenían una edad media mayor que los hombres

Tabla 2. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular según sexo

Factor de riesgo	Varones (587)		Mujeres (233)		p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Edad (media±DE)	66,79 ± 11,09		73,27 ± 9,76		0,000
Diabetes	188	32,0	106	45,5	0,000
Hipertensión	278	47,4	165	70,8	0,000
Tabaquismo (fumadores y ex-fumadores)	407	69,3	14	6,0	0,000
Fumadores	260	44,3	13	5,6	0,000
Antecedentes de dislipemia	138	23,5	45	19,3	0,193
Obesidad	60	10,2	54	23,2	0,000

p: comparación de los grupos varones y mujeres (prueba t de Student para las variables continuas y de la  $\chi^2$  para las variables categóricas).

Los valores medios de las determinaciones de lípidos y de las de presión arterial se presentan en tabla 3. En aproximadamente 25% de los casos los valores de los lípidos no han sido registrados. Los valores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y de los triglicéridos eran presentes respectivamente en 79,2%, 73,2%, 73,7% y 78,2% de los casos. Estudiando las diferencias, se observa que las mujeres presentaban cifras de presión arterial sistólica, colesterol y de colesterol HDL significativamente más elevadas que los varones. No se aprecian diferencias significativas en los valores de la presión arterial diastólica, del colesterol LDL y de los triglicéridos.

Los resultados sobre la prevalencia de dislipemia se recogen en tabla 4, tomando como cifras de corte las indicadas en la misma. En ella destaca que el 45,1% de los pacientes tenía un colesterol total superior de 200 mg/dl, 16,2% presentaban valores de triglicéridos mayores a 200 mg/dl y 74,2% de la muestra tenía concentraciones de colesterol LDL mayores de 100 mg/dl. El porcentaje de mujeres con colesterol total alto era mayor que los hombres.

Tabla 3. Valores de lípidos, PAS y PAD en la población estudiada (n = 820) y según sexo.

Valores (media±DE)	Total	Datos* Número	Varones	Mujeres	p
Colesterol total (mg/dl)	195,8±45,6	650	192,9±45,9	202,6±44,3	0,013
Colesterol LDL (mg/dl)	124,0±37,3	601	123,1±36,7	126,0±38,5	0,385
Colesterol HDL(mg/dl)	42,37±11,1	605	41,2±11,1	44,9±10,6	0,000
Triglicéridos (mg/dl)	145,4±81,28	642	143,7±82,3	149,4±78,7	0,412
PAS (mmHg)	124,7±19,1	820	123,7±19,0	127,1±19,1	0,021
PAD (mmHg)	71,8±10,8	820	71,8±11,1	71,5±10,2	0,693

p: comparación de los grupos varones y mujeres (prueba t de Student y de Mann-Whitney), Datos\* - número de pacientes con datos, PAS – presión arterial sistólica, PAD – presión arterial diastólica.

Tabla 4. Datos de prevalencia de dislipemia (según los datos analíticos registrados) en la población estudiada y según sexo

	Total	Varones	Mujeres	p
CT > 200mg/dl	45,1	41,9	52,3	0,015
cLDL>130 mg/dl	41,8	41,4	42,5	0,813
cLDL>100 mg/dl	74,2	73,7	75,3	0,691
cHDL< 35 mg/dl	23,8	27,8	15,0	0,001
TG > 200 mg/dl	16,2	15,3	18,3	0,342

Los datos se expresan en porcentaje, p: comparación de los grupos varones y mujeres (prueba  $\chi^2$ ), CT –colesterol total, cLDL – colesterol LDL, cHDL- colesterol HDL, TG - triglicéridos

### **Prevalencia y análisis comparativo de los factores de riesgo cardiovascular y de los valores de lípidos y de presión arterial según el diagnóstico clínico.**

Los resultados sobre la prevalencia de los factores de riesgo según el diagnóstico se recogen en la tabla 5. Los principales factores de riesgo según el juicio clínico, en orden decreciente fueron: tabaquismo (49,7%), hipertensión (48,9%), diabetes (32,6%) y antecedentes de dislipemia (28,5%) en los pacientes con cardiopatía isquémica; hipertensión (68,8%), tabaquismo (41,3%) y diabetes (32,4%) en el grupo de enfermedad cerebrovascular. En el grupo de enfermedad arterial periférica era mayor la presencia de tabaquismo (65,9%), siendo igual la prevalencia de diabetes y hipertensión (45,5%). La edad media de los pacientes con cardiopatía isquémica era de  $67,06 \pm 11,75$  años y de  $69,4 \pm 10,88$  y  $70,44 \pm 9,89$  años, respectivamente de las personas con ECV y EAP. El porcentaje de varones era de 72,7% en la CI. La proporción de hombres era mayor en la enfermedad arterial periférica (83,9%) y menor en la enfermedad cerebrovascular (59,5%).

Los valores medios de las concentraciones de lípidos y de los valores de presión arterial según el diagnóstico se presentan en tabla 6. Los pacientes con ECV tenían las cifras más altas de PAS, PAD y CT, pero así mismo presentaban mayores valores de cHDL. No se han observado diferencias en los niveles de los triglicéridos en los tres grupos estudiados.

Los factores de riesgo, la edad y los datos analíticos de cada grupo se compararon mediante análisis univariante. Se ha comparado cada uno de los grupos diagnóstico de forma individual con los dos restantes de forma conjunta, los resultados se pueden ver en tabla 7,8,9.

Tabla 5. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular según el diagnóstico.

Factor de riesgo	Cardiopatía isquémica (362)		Enfermedad cerebrovascular(247)		Enfermedad arterial periférica (211)		p	p'	p''	p'''
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje				
Edad (media±DE)	67,06 ± 11,75		69,4 ± 10,88		70,44 ± 9,89		0,001	*	*	ns
Varones	263	72,7	147	59,5	177	83,9	0,000	*	*	*
Diabetes	118	32,6	80	32,4	96	45,5	0,003	ns	*	*
Hipertensión	177	48,9	170	68,8	96	45,5	0,000	*	ns	*
Tabaquismo fumadores y ex-fumadores	180	49,7	102	41,3	139	65,9	0,000	ns	*	*
Fumadores	113	31,2	72	29,1	88	41,7	0,009			
Antecedentes de dislipemia	103	28,5	50	20,2	30	14,2	0,000	*	*	ns
Obesidad	53	14,6	47	19,0	14	6,6	0,001	ns	*	*

p: comparación global de los tres grupos de diagnóstico, p'-comparación entre CI y ECV, p''-comparación entre CI y EAP, p''' – comparación entre ECV y EAP, \* - valor de  $p < 0,05$ , ns – valor de  $p > 0,05$  ( $\chi^2$  y ANOVA con test de Bonferoni )

Tabla 6. Valores de lípidos, PAS y PAD según el diagnóstico.

Valores (media±DE)	Datos* Número	Cardiopatía isquémica	Enfermedad cerebrovascular	Enfermedad arterial periférica	p	p'	p''	p'''
Colesterol total (mg/dl)	650	195,7 ± 40,29	202,4 ± 48,2	178,1 ± 52,1	0,000	ns	*	*
Colesterol LDL (mg/dl)	601	125,6 ± 36,1	126,6 ± 37,0	110,0 ± 39,9	0,002	ns	*	*
Colesterol HDL(mg/dl)	605	41,3 ± 10,6	44,5 ± 11,0	39,8 ± 12,5	0,001	*	ns	*
Triglicéridos (mg/dl)	642	144,1 ± 63,7	149,1 ± 102,3	139,9 ± 72,9	0,614	ns	ns	ns
PAS (mmHg)	820	118,3 ± 18,1	130,0 ± 17,3	129,3 ± 19,6	0,000	*	*	ns
PAD (mmHg)	820	69,2 ± 10,3	75,1 ± 10,1	72,2 ± 11,5	0,000	*	*	*

p: comparación de los tres grupos de diagnóstico, p'-comparación entre CI y ECV, p''-comparación entre CI y EAP, p''' – comparación entre ECV y EAP, \* - valor de  $p < 0,05$ , ns – valor de  $p > 0,05$  ( ANOVA con test de Bonferoni y prueba de Kruskal-Wallis). Datos\* - número de pacientes con datos, PAS – presión arterial sistólica, PAD– presión arterial diastólica.

Tabla 7. Resultado del análisis comparativo univariante entre los 362 pacientes con cardiopatía isquémica y los 458 pacientes con enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

Variable	CI	ECV y EAP	p
Edad media	67,06 ± 11,75	69,88 ± 10,44	0,001
Varones	72,7 %	70,7 %	0,547
Diabetes	32,6 %	38,4 %	0,084
Hipertensión	48,9 %	58,1 %	0,009
Tabaquismo (fumadores y ex- fumadores)	49,7 %	57,2 %	0,410
Fumadores	31,2 %	34,9 %	0,262
Antecedentes de dislipemia	28,5 %	17,5 %	0,000
Obesidad	14,6 %	13,3 %	0,587
Colesterol total (mg/dl)	195,7 ± 40,29	196,0 ± 50,3	0,816
Colesterol LDL (mg/dl)	125,6 ± 36,1	122,3 ± 38,4	0,931
Colesterol HDL(mg/dl)	41,3 ± 10,6	43,3 ± 11,6	0,028
Triglicéridos (mg/dl)	144,1 ± 63,7	146,7 ± 95,6	0,169
PAS (mmHg)	118,3 ± 18,1	129,7 ± 18,4	0,000
PAD (mmHg)	69,2 ± 10,3	73,7 ± 10,8	0,000

p: comparación de los grupos CI vs (ECV y EAP) (prueba t de Student y de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y de  $\chi^2$  para las variables categóricas), CI – cardiopatía isquémica, ECV – enfermedad cerebrovascular, EAP – enfermedad arterial periférica.

Tabla 8. Resultado del análisis comparativo univariante entre los 247 pacientes con enfermedad cerebrovascular y los 573 pacientes con cardiopatía isquémica y enfermedad arterial periférica.

Variable	ECV	CI Y EAP	p
Edad media	69,4 ± 10,88	68,3 ± 11,2	0,196
Varones	59,5 %	76,8 %	0,000
Diabetes	32,4 %	37,3 %	0,174
Hipertensión	68,8 %	47,6 %	0,000
Tabaquismo (fumadores y ex- fumadores)	41,3 %	55,7 %	0,000
Fumadores	29,1 %	35,1 %	0,098
Antecedentes de dislipemia	20,2 %	23,2 %	0,349
Obesidad	19,0 %	11,7 %	0,005
Colesterol total (mg/dl)	202,4 ± 48,2	192,0 ± 43,5	0,005
Colesterol LDL (mg/dl)	126,6 ± 37,0	122,5 ± 37,4	0,195
Colesterol HDL(mg/dl)	44,5 ± 11,0	41,0 ± 11,0	0,000
Triglicéridos (mg/dl)	149,1 ± 102,3	143,2 ± 65,6	0,358
PAS (mmHg)	130,0 ± 17,3	122,4 ± 19,4	0,000
PAD (mmHg)	75,1 ± 10,1	70,3 ± 10,8	0,000

p: comparación de los grupos ECV vs (CI y EAP) (prueba t de Student y de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y de  $\chi^2$  para las variables categóricas), CI – cardiopatía isquémica, ECV – enfermedad cerebrovascular, EAP – enfermedad arterial periférica.

Tabla 9. Resultado del análisis comparativo univariante entre los 211 pacientes con enfermedad arterial periférica y los 609 pacientes con cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular.

Variable	EAP	CI y ECV	p
Edad media	70,44 ± 9,89	68,01 ± 11,45	0,014
Varones	83,9 %	67,3 %	0,000
Diabetes	45,5 %	32,5 %	0,001
Hipertensión	45,5 %	57,0 %	0,004
Tabaquismo (fumadores y ex- fumadores)	65,9 %	46,3%	0,000
Fumadores	41,7 %	30,4 %	0,003
Antecedentes de dislipemia	14,2 %	25,1 %	0,001
Obesidad	6,6 %	16,4 %	0,000
Colesterol total (mg/dl)	178,1 ± 52,1	198,5 ± 43,9	0,000
Colesterol LDL (mg/dl)	110,0 ± 39,9	126,0 ± 36,5	0,000
Colesterol HDL (mg/dl)	39,8 ± 12,5	42,7 ± 10,9	0,037
Triglicéridos (mg/dl)	139,9 ± 72,9	146,2 ± 82,4	0,505
PAS (mmHg)	129,3 ± 19,6	123,1 ± 18,7	0,000
PAD (mmHg)	72,2 ± 11,5	71,6 ± 10,6	0,467

p: comparación de los grupos EAP vs (CI y ECV) (prueba t de Student y de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y de  $\chi^2$  para las variables categóricas), CI – cardiopatía isquémica, ECV – enfermedad cerebrovascular, EAP – enfermedad arterial periférica.

En los pacientes con cardiopatía isquémica, en comparación con las dos restantes enfermedades cardiovasculares (ECV + EAP) fueron significativamente más frecuentes los antecedentes de dislipemia ( 28,5% frente 17,5%, OR 1,87, IC del 95% 1,34 – 2,61 ) y menos frecuente la hipertensión ( 48,9% frente 58,1%, OR 0,69, IC del 95%, 0,523 – 0,911 )., así mismo ellos presentaron cifras menores de PAS, PAD, cHDL y tenían una edad media menor. No hubo diferencias significativas en los valores de CT, cLDL y TG. En cambio, en la enfermedad cerebrovascular, comparándola con el grupo de CI y EAP, fueron significativamente más frecuentes la hipertensión ( 68,8% frente 47,6%, OR 2,42 IC del 95%, 1,77 -3,32 ) y la obesidad ( 19,0% frente 11,7%, OR 1,77, IC del 95%, 1,18 – 2,66 ) y fue menor la proporción de hombres (59,5% frente 76,8%, OR 0,44 IC del 95%, 0,32 – 0,61 ) y tabaquismo ( 41,3% frente 55,7%, OR 0,56 IC del 95%, 0,41 – 0,75). No se observaron diferencias significativas en la edad, el cLDL y los TG, mientras que en el grupo de ECV los valores medios de PAS, PAD, CT y cHDL eran más altos en comparación con los valores medios del resto de los pacientes. En el grupo de EAP fue más alta la prevalencia de diabetes mellitus ( 45,5% frente 32,5%, OR 1,73, IC del 95% 1,25 – 2,38) y tabaquismo ( 65,9% frente 46,3%, OR 2,23, IC del 95% 1,61 – 3,10), el porcentaje de hombres ( 83,9 % frente 67,3%, OR 2,57, IC del 95%, 1,68 – 3,78) era mayor y eran menos frecuentes la hipertensión (45,5% frente 57,0%, OR 0,63, IC del 95% 0,46 – 0,86 ), los antecedentes de dislipemia (14,2% frente 25,1%, OR 0,49, IC del 95% 0,31 – 0,75 ) y la obesidad ( 6,6% frente 16,4%, OR 0,36, IC del 95% 0,20 – 0,64). La edad media de los pacientes con EAP era mayor en comparación con los pacientes con CI y ECV, mientras que las cifras de CT, cLDL y cHDL eran menores.

El análisis multivariante (regresión logística múltiple, paso a paso) llevado a cabo entre todas las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante señaló como factor de riesgo independiente de desarrollar cardiopatía isquémica frente a las otras manifestaciones de aterosclerosis (ECV y EAP) los antecedentes de dislipemia (OR ajustado 1,96) Como factores de riesgo independientes inversamente asociados con la CI se encontraron los niveles de cHDL (OR ajustado 0,98) y de PAS ( OR ajustado 0,96), mostrando que los valores medios de cHDL y de PAS eran más altos en el grupo ECV + EAP, respecto al de CI. Los factores de riesgo que permanecieron significativamente asociados con la ECV, con un poder predictor de riesgo independiente de ECV frente a CI+EAP fueron el sexo femenino (OR ajustado 1,86) y los valores de PAS (OR ajustado 1,016) y PAD (OR ajustado 1,034) y del

cHDL (OR ajustado 1,027) como factor protector para la ECV. En cambio, la diabetes (OR ajustado 1,77), el tabaquismo (OR ajustado 4,10 para fumadores, OR ajustado 2,83 para ex-fumadores) y los valores de PAS (OR ajustado 1,025) eran los factores de riesgo asociados independientemente con la EAP. Las cifras de CT (OR ajustado 0,98) eran inversamente asociados con la EAP debido a que los pacientes en este grupo tenían valores medios de CT menores respecto los pacientes con ECV y CI. Tabla 10,11,12.

Tabla 10. Valor predictor independiente de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la cardiopatía isquémica frente a enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

Variable	$\beta$	EE ( $\beta$ )	OR ( IC del 95%)	p
PAS	- 0,036	0,005	0,96 (0,95 – 0,97)	0,000
cHDL	- 0,017	0,008	0,98 (0,96 – 0,99)	0,027
Antecedentes de dislipemia	0,678	0,206	1,96 (1,31-2,95)	0,001

OR – odds ratio, IC intervalo de confianza.

Tabla 11. Valor predictor independiente de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la enfermedad cerebrovascular frente a enfermedad arterial periférica y cardiopatía isquémica.

Variable	$\beta$	EE ( $\beta$ )	OR ( IC del 95%)	p
PAS	0,016	0,06	1,016 (1,004 – 1,029)	0,009
PAD	0,033	0,011	1,034 (1,012 – 1,057)	0,003
cHDL	0,027	0,008	1,027 (1,011 – 1,043)	0,001
Sexo femenino	0,676	0,192	1,96 (1,35 – 2,86)	0,001

OR – odds ratio, IC intervalo de confianza.

Tabla 12. Valor predictor independiente de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la enfermedad arterial periférica frente a enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica.

Variable	$\beta$	EE ( $\beta$ )	OR ( IC del 95%)	p
PAS	0,025	0,009	1,025 (1,008 -1,045)	0,005
CT	- 0,013	0,003	0,98 (0,94 – 1,00)	0,000
Diabetes	0,57	0,273	1,77 (1,03 – 3,01)	0,035
Tabaquismo				
Fumadores	1,42	0,308	4,13 (2,26 – 7,57)	0,000
Ex-fumadores	1,04	0,364	1,83 (1,39 – 5,78)	0,004

OR – odds ratio, IC intervalo de confianza.

**Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y de los valores de lípidos y de presión en los pacientes con varias manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular.**

Se ha encontrado que el 7.1 % de los pacientes con CI tenían antecedentes de ECV y 8,5 % antecedentes de EAP. En el grupo de ECV 8% de los pacientes habían tenido alguna presentación clínica de CI y 6,8% de EAP. El porcentaje de antecedentes de CI y de ECV en el grupo de EAP era, respectivamente de 11,3% y 14,6%. En total 150 pacientes (18,3% de la población estudiada) tenían más de una manifestación clínica de la enfermedad cardiovascular. La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y los valores de la presión arterial y de los lípidos según el grado de la afectación clínica aterosclerótica se presentan en tabla 13 y 14.

Tabla 13. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular según la presencia o no de varias manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular

Factor de riesgo	Varias manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular				p
	Sí (150 pacientes)		No (670 pacientes)		
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Edad (media±DE)	71,9 ± 8,99		67 ± 11,41		0,000
Varones	117	78,0	470	70,1	0,054
Diabetes	72	48	222	33,1	0,001
Hipertensión	95	63,3	348	51,9	0,001
Tabaquismo (fumadores y ex- fumadores)	76	50,7	345	51,5	0,855
Fumadores	46	30,7	227	33,9	0,450
Antecedentes de dislipemia	35	23,3	140	22,1	0,741
Obesidad	21	14,0	93	13,9	0,970

p: comparación de los dos grupos estudiados (prueba de  $\chi^2$  para las variables categóricas y t de Student para las variables continuas).

En los pacientes que tenían más de una manifestación clínica de enfermedad aterosclerótica eran significativamente más frecuentes la diabetes ( 48,0% frente 33,1%, OR 1,86 IC del 95%, 1,30 - 2,66 ) y la hipertensión ( 63,3% frente 51,9%, OR 1,59, IC del 1,10 – 2,30 ), el porcentaje de varones era mayor con un valor de p casi significativo ( $p < 0,0540$ , OR 1,50, IC del 95% 0,99 – 2,29 ), no se han observado diferencias en los antecedentes de dislipemia. En comparación con los pacientes con solo una presentación clínica de enfermedad cardiovascular, ellos tenían una edad media mayor, pero así mismo valores de cHDL y CT, cLDL más bajos.

Tabla 14. Valores de lípidos y presión arterial según la presencia o no de varias manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular

Valores (media±DE)	Datos* Número	Varias manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular		p
		Sí	No	
Colesterol total (mg/dl)	650	187,0 ± 43,6	197,6 ± 45,8	0,026
Colesterol LDL (mg/dl)	601	116,0 ± 32,7	125,4 ± 36,0	0,035
Colesterol HDL(mg/dl)	605	39,0 ± 11,0	43,0 ± 11,0	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	642	153,1 ± 78,6	143,9 ± 81,7	0,286
PAS (mmHg)	820	125,9 ± 18,8	124,4 ± 19,2	0,411
PAD (mmHg)	820	72,7 ± 10,6	71,5 ± 8,9	0,248

p: comparación de los dos grupos estudiados ( prueba t de Student y de Mann-Whitney).  
Datos\* - número de pacientes con datos

Al efectuar el análisis multivariante los factores de riesgo independientemente asociados con mayor afectación clínica aterosclerótica fueron la edad ( OR ajustado 1,052), el sexo masculino ( OR ajustado 2,42), la hipertensión ( OR ajustado 1,74 ), la diabetes (OR ajustado 1,62) y el cHDL ( OR ajustado 0,96 ), siendo el cHDL bajo un factor de riesgo para la presencia de varias manifestaciones clínicas cardiovasculares.

Tabla 15. Valor predictor independiente de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la presencia de varias manifestaciones clínicas cardiovasculares.

Variable	$\beta$	EE ( $\beta$ )	OR ( IC del 95%)	p
Edad	0,051	0,012	1,052 (1,027 – 1,078)	0,000
Sexo masculino	0,884	0,284	2,42 (1,38 – 4,22)	0,002
Hipertensión	0,558	0,245	1,74 (1,082 – 2,82)	0,023
Diabetes	0,486	0,233	1,62 (1,029 – 2,56)	0,037
cHDL	-0,033	0,011	0,968 (0,946 – 0,989)	0,004

OR – odds ratio, IC - intervalo de confianza.

### Tratamiento hipolipemiante

La prevalencia de dislipemia según los datos analíticos registrados en cada grupo diagnóstico se presentan en tabla 16. En ella destaca que 45,5% de los pacientes con CI y 48,7% de los pacientes con ECV tenían valores de colesterol total mayor de 200 mg/dl, así mismo el 40,3% de las personas con EAP tenían cHDL menor de 35%. La proporción de pacientes con cLDL mayor de 100 mg/dl en cada uno de los grupos estudiados fue de 75,4%, 80,0% y 52,% respectivamente para la CI, la ECV y la EAP.

Tabla 16. Datos de prevalencia de dislipemia (según los datos analíticos registrados) en los tres grupos diagnósticos estudiados

	CI	ECV	EAP	p	p'	p''	p'''
CT > 200mg/dl	45,5	48,5	33,7	0,059	ns	*	*
cLDL>130 mg/dl	44,9	40,5	32,9	0,145	ns	ns	ns
cLDL>100 mg/dl	75,4	80,0	52,6	0,000	ns	*	*
cHDL< 35 mg/dl	25,6	15,7	40,3	0,000	*	*	*
TG > 200 mg/dl	16,9	15,9	14,5	0,857	ns	ns	ns

Los datos se expresan en porcentaje, p: comparación de los tres grupos diagnósticos, p'-comparación entre CI y ECV, p''- comparación entre CI y EAP, p''' – comparación entre ECV y EAP, \* - valor de  $p < 0,05$ , ns – valor de  $p > 0,05$  (prueba  $\chi^2$ ), CT – colesterol total, cLDL – colesterol LDL, cHDL- colesterol HDL, TG – triglicéridos, CI – cardiopatía isquémica, ECV – enfermedad cerebrovascular, EAP – enfermedad arterial periférica

Al 20,9 % de los pacientes estudiados se les prescribió algún tratamiento farmacológico hipolipemiente ( 19,4% estatinas, 1,3 % fibratos, 0,2% otro). Existe una significativamente mayor prescripción de hipolipemiantes en los pacientes con CI (en 38,7% de los casos) en comparación con los grupos de ECV y EAP ( 4,9% y 9,0%, respectivamente). No se encontraron diferencias reseñables entre los varones y las mujeres – 21,6% de los hombres y 18,9% de la mujeres han sido tratados con algún fármaco hipolipemiente (  $p < 0,382$  ). Los pacientes con varias manifestaciones ateroscleróticas reciben con una diferencia estadísticamente significativa menos tratamiento respecto al grupo con una sola manifestación clínica de la aterosclerosis (14,0% frente a 22,4%,  $p < 0,022$ ). El grupo de pacientes con colesterol total por encima de 200 mg/dl recibió tratamiento hipolipemiente en un 34,1% y el grupo de cLDL mayor de 130 mg/dl en un 35,1%. En figuras 3,4,5 se presenta el porcentaje de los pacientes tratados con valores de colesterol alto según el diagnóstico clínico y en la población total estudiada.

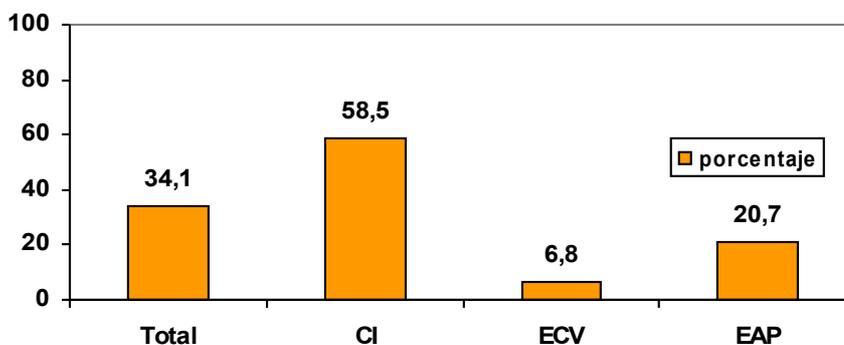


Fig. 3. Porcentaje de pacientes con valores de colesterol total mayor de 200 mg/dl que reciben tratamiento hipolipemiente al alta en cada grupo diagnóstico estudiado.

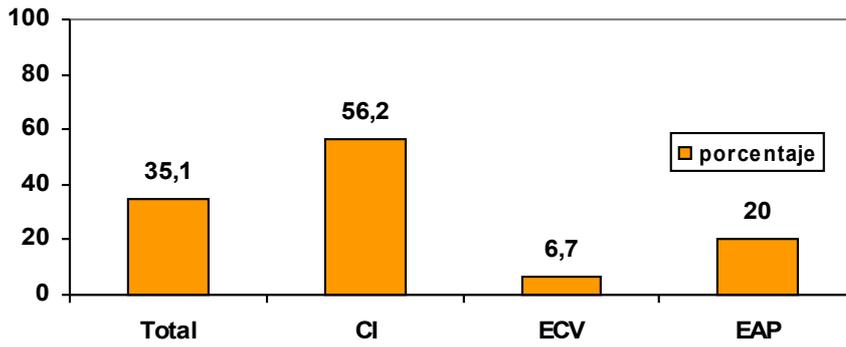


Fig.4. Porcentaje de pacientes con valores de colesterol LDL mayor de 130 mg/dl que reciben tratamiento hipolipemiante al alta en cada grupo diagnóstico estudiado.

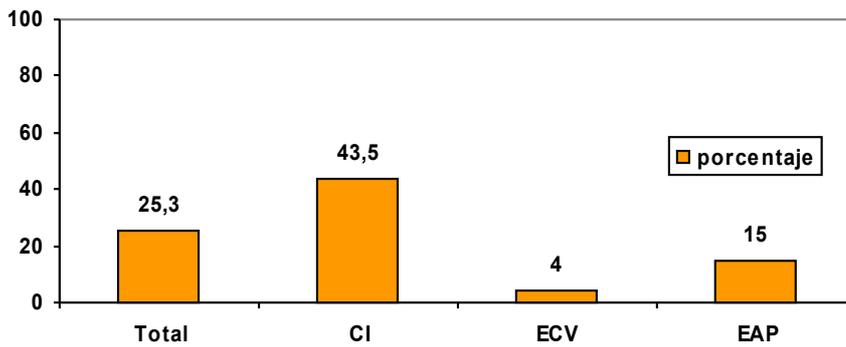


Fig. 5. Porcentaje de pacientes con valores de colesterol LDL mayor de 100 mg/dl que reciben tratamiento hipolipemiante al alta en cada grupo diagnóstico estudiado.

## **VI. DISCUSIÓN**

Los resultados de este estudio muestran un perfil de riesgo elevado entre la población global de pacientes que sufre una enfermedad aterosclerótica. El 90,9% de los pacientes incluidos en el estudio tienen al menos uno de los cuatro mayores factores de riesgo cardiovasculares: hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o diabetes. Estos resultados coinciden con los datos publicados por Greenland et al (166). and Khot (167) and al. que han observado que 80 a 90% de las personas que desarrollan cardiopatía isquémica tienen por lo menos un factor de riesgo cardiovascular. Bongard V. (168) et al. que estudiaron la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en 14544 pacientes franceses con antecedentes de infarto de miocardio, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica han encontrado que 94.3% de ellos presentan un factor de riesgo cardiovascular. Así mismo Emberson et al. (169) han demostrado en un grupo de más de 6000 británicos que al menos 80% de los primeros importantes episodios de enfermedad coronaria se podrían atribuir a la hipercolesterolemia, la hipertensión o el tabaquismo. Estos datos contrastan con las afirmaciones que solo 50% de los casos de enfermedad coronaria se pueden atribuir a los factores de riesgo convencionales. Aunque hay que seguir investigando el papel de los nuevos factores de riesgo cardiovasculares, no tenemos que olvidar que existen posibilidades de control de los factores de riesgo convencionales como prevención de la enfermedad aterosclerótica.

En este análisis la mujeres presentaban mayor edad que los varones y tenían una llamativa acumulación de factores de riesgo por la mayor prevalencia de diabetes, hipertensión y obesidad. Los varones presentaban una prevalencia de tabaquismo más elevada. Este perfil de riesgo cardiovascular más adverso en la mujer se ha observado en varios estudios como el Programa 3C, WISE, CRUSADE en los cuales también se comenta la mayor prevalencia de HTA, diabetes mellitus y la mayor edad en mujeres con cardiopatía isquémica (9,162, 170, ). Especialmente la alta prevalencia de diabetes entre las mujeres debería llevar a una prevención más agresiva teniendo en cuenta el incremento de riesgo que esta enfermedad supone.

Se ha observado un perfil de factores de riesgo cardiovascular distinto según la presentación clínica de la enfermedad aterosclerótica. Los pacientes con cardiopatía isquémica presentaban más antecedentes de dislipemia y tenían una edad media menor. Los antecedentes de dislipemia eran el factor de riesgo independiente de desarrollar cardiopatía isquémica frente a las otras manifestaciones de aterosclerosis (ECV yEAP). La prevalencia de hipertensión , tabaquismo y diabetes en el grupo de CI son casi

similares a las observadas en el estudio multicéntrico Programa 3C (162) realizado en España que estudió la prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico en 3215 pacientes coronarios al alta hospitalaria. Los antecedentes de dislipemia aparecen en nuestro registro en 28,5% de los pacientes coronarios, bastante más bajos que en el grupo de Programa 3C (74,3%). Este estudio a diferencia del nuestro incluye pacientes no sólo postinfarto, sino también con angina y revascularización por CI lo que podría explicar en menos por parte las diferencias observadas. En el estudio PREVESE (171) de prevención secundaria del infarto de miocardio en España la prevalencia de antecedentes de hipercolesterolemia era de 36,3%, valor que se aproxima más al observado en el nuestro estudio. Varios estudios (160, 162, 172) han observado un incremento en los registros de la prevalencia de la hiperlipemia como factor de riesgo cardiovascular, así que estas diferencias podrían ser explicadas también por la mayor sensibilización de los médicos en los últimos años respecto al papel del tratamiento de la dislipemia en la prevención de la aterosclerosis.

En la enfermedad cerebrovascular es significativamente más frecuente la presencia de hipertensión arterial. Es bien conocido que la HTA constituye el factor de riesgo principal tanto para los ictus isquémicos como para los hemorrágicos (96, 101). A pesar de que la proporción de hombres en cada grupo diagnóstico estudiado ha sido mayor se ha visto que el porcentaje de mujeres con ECV es mayor respecto al porcentaje de mujeres con CI y ECV. El sexo femenino es otro factor de riesgo asociado al ictus isquémico en comparación con la CI y la EAP independientemente de la edad de los pacientes, lo que sugiere que el género puede tener importancia en la determinación de la localización de la enfermedad aterosclerótica. Esto está en concordancia con los resultados de un estudio de cohorte realizado por Baena-Díez J.M. et al.(173) que tiene como objetivo determinar si el riesgo coronario es una buena aproximación al riesgo cardiovascular global. Se siguieron 851 pacientes sin enfermedad cardiovascular durante 5 años, el riesgo coronario (RC) incluyó la incidencia de cardiopatía isquémica y el riesgo cardiovascular global (RCG) (el RC más la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica). Se produjeron 21 episodios coronarios y 44 episodios cardiovasculares, la diferencia entre el riesgo coronario y el riesgo cardiovascular total era de 2,7%, estadísticamente significativo, para estimar el RCG se tendría que multiplicar el RC por 2,1. Estas diferencias se produjeron sobre todo a expensas de la mujeres, con incidencia de cardiopatía isquémica bastante inferior, de manera que para estimar su RCG hay que multiplicar el RC por 3,3. Se ha observado que el principal

acontecimiento cardiovascular en varones es la cardiopatía isquémica, mientras que en mujeres es la enfermedad cerebrovascular .

En cuanto a la enfermedad arterial periférica se ha visto que eran significativamente más frecuente los pacientes fumadores (tanto actuales como ex-fumadores) y los diabéticos. Los resultados publicados por Price et al. (144) también muestran que el tabaquismo es un factor más potente para la aparición de la enfermedad arterial periférica que la cardiopatía isquémica. Por otro lado se sabe que la enfermedad arterial periférica es una complicación frecuente de los pacientes con diabetes. El riesgo de aparición de una EAP es muy superior en los pacientes con diabetes, y la enfermedad es más grave y progresa más rápidamente que en los pacientes no diabéticos (145).

Los resultados del este análisis coinciden con los datos del estudio arriba mencionado de Bongard V. et al (168). Ellos también observan distinta prevalencia de los factores de riesgo según la localización de la enfermedad aterosclerótica: los pacientes con cardiopatía isquémica tenían mayor prevalencia de hipercolesterolemia y obesidad, en la enfermedad arterial periférica eran más frecuentes la diabetes y el tabaquismo, mientras que la enfermedad cerebrovascular se ha asociado principalmente con la hipertensión, el género femenino y la mayor edad.

No es rara la coexistencia de CI, ECV y EAP, en este estudio 18,3 % de la población global incluida tenían más de una manifestación clínica aterosclerótica. Hemos visto que la presencia de diabetes, hipertensión, la mayor edad , el sexo masculino y el cHDL bajo constituyen factores de riesgo independientes para mayor afectación aterosclerótica, lo que podría aportar datos a la hora de su prevención y diagnóstico. Gad et al. también observan una mayor prevalencia de factores de riesgo como diabetes, hipertensión, hiperlipemia, mayor edad en pacientes con cardiopatía isquémica y antecedentes de ECV y EAP respecto a personas con enfermedad coronaria aislada (156). A diferencia de ellos nosotros no hemos observado diferencias significativas en el porcentaje de antecedentes de dislipemia en personas con varias manifestaciones clínicas ateroscleróticas en comparación con la aterosclerosis aislada en un territorio vascular.

En cuanto a los valores de dislipemia se ha visto que los pacientes con enfermedad cerebrovascular tenían un valor medio de colesterol total más alto que los pacientes con cardiopatía isquémica, aunque sin diferencia significativa. Las personas con enfermedad coronaria tenían una mayor prescripción de fármacos hipolipemiantes al alta y más antecedentes de dislipemia lo que supone una mayor utilización de

tratamiento reductor del colesterol antes del ingreso, todo esto puede explicar los valores medios de colesterol total más bajo en este grupo, respecto a la ECV. A pesar de esto, en general, destaca la alta prevalencia de hipercolesterolemia: un 48,5% de los pacientes con ECV y 45,5% de los pacientes con CI tenían valores de colesterol total mayores de 200 mg/dl. La proporción de pacientes con colesterol LDL mayor de 100 mg/dl en estos dos grupos era de 75,4% para la CI y de 80,0% para la ECV. Aunque el porcentaje de pacientes con colesterol total y colesterol LDL alto en la EAP era más bajo respecto a la CI y la ECV, 52,6% de estos pacientes tenían colesterol LDL mayor de 100 mg/dl. Cabe señalar, que en casi 30% de los casos no se han registrado determinaciones de las fracciones de colesterol. Aunque estas determinaciones son mayores que las registradas en el estudio Programa 3C (162), en que las fracciones de colesterol se han medido solamente en algo más de la mitad de los pacientes llamamos la atención sobre una detección más adecuada de personas con valores lipídicos elevados. Esto permitiría seleccionar mejor los pacientes que precisan tratamiento hipolipemiante, ya que conocemos las recomendaciones para su prescripción temprana tras un episodio coronario agudo (174). Se ha visto también que el inicio del tratamiento hipolipemiante durante la hospitalización se asocia a un mejor cumplimiento terapéutico y mayor descenso de los valores del cLDL tras el alta hospitalaria en pacientes con ECV (175). Nuestro estudio no encontró diferencia significativa en los valores medios de los TG y en la prevalencia de pacientes con triglicéridos altos en los tres grupos estudiados, 16,2% de la muestra total tenían valores de TG mayores de 200 mg/dl. Por otro lado los pacientes con ECV tenían un valor medio de cHDL superior comparado con las concentraciones de cHDL de las personas con CI y EAP. La relación entre los valores de los lípidos plasmáticos y la posibilidad de desarrollar un ictus es motivo de discusión durante mucho tiempo. Como ya se ha comentado distintos estudios han constatado que existe un riesgo de infarto isquémico relacionado con las concentraciones de colesterol total y cLDL elevadas y de colesterol HDL bajas. A pesar de eso hay autores que consideran que este riesgo no es tan claro y fuerte como en la cardiopatía isquémica (176). Ellos observan una disminución del riesgo para ictus con aumento de los valores de cHDL pero para valores  $> 77$  mg/dl. Otros autores observan que la asociación entre los valores de CT alto y HDL bajos e ictus es más fuerte en pacientes con infarto aterosclerótico o lacunar comparado con pacientes con ictus isquémico de otro origen, especialmente cardioembólico (177). Laloux P. et al. han comparado la relación entre las distintas fracciones del colesterol y la enfermedad

cerebrovascular de grandes vasos o pequeños vasos y el ictus cardioembólico (178). Ellos observan que la hipercolesterolemia se asocia más con la ECV de grandes o pequeños vasos y que los pacientes con enfermedad cerebrovascular de grandes vasos tenían valores de cHDL significativamente más bajos que los pacientes con enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos. En nuestro estudio no se ha realizado análisis de subgrupos según el origen del infarto cerebral lo que podría explicar por parte las diferencias observadas entre los valores de cHDL en los pacientes con ECV y CI. Podría existir un mecanismo aterogénico igual sólo en los pacientes con CI y con ECV de origen aterotrombótico.

El control de los factores de riesgo incluyendo las concentraciones lipídicas se considera esencial en la prevención de las enfermedades ateroscleróticas. Como ya se hemos visto las guías clínicas, basadas a la evidencia de distintos ensayos clínicos de tratamiento hipolipemiante, recomiendan como objetivo mantener concentraciones de cLDL menores 100 mg/dl (opcional < 70 mg/dl) en las personas con CI, ECV, EAP (157, 179). En nuestro estudio el 38,7% de los pacientes con cardiopatía isquémica reciben algún fármaco hipolipemiante, este porcentaje para las personas con CI con cLDL mayor de 130 mg/dl y de 100 mg/dl es respectivamente de 56,2% y 43,5% . Esta prescripción es algo mayor que de la observada en el estudio Programa 3C (162) en que 30,4% de los pacientes con cardiopatía isquémica y 50,7% de ellos con cLDL > 130 mg/dl han sido tratados con hipolipemiantes. Aunque la prescripción de fármacos hipolipemiantes entre nuestros pacientes post IAM (38,7%) es muy superior a la del estudio PREVESE (171), en que sólo 6,7% de los pacientes recibieron tratamiento reductor del colesterol, creemos que aun debe considerarse mejorable si observamos que 45,5% del grupo de CI presentaban un CT > 200 mg/dl, 44,9% un cLDL superior a 130 mg/dl y 75,4% superior a 100 mg/dl. Se han publicados diversos estudios tanto internacionales, como españoles que igual al nuestro concluyen que se necesitan mejoras en el tratamiento de la dislipemia en pacientes con enfermedad coronaria (180, 181, 182). Brotons et al. han evaluado el control lipídico en pacientes con CI de atención primaria, 66% de ellos tenían cifras de colesterol total mayores de 200 mg/dl y el 55% tenían cifras de cLDL por encima de 130 mg/dl (180). Un estudio realizado en Reino Unido que incluye 24 431 pacientes con enfermedad coronaria ha mostrado que el colesterol total nunca se registró en el 42% de los pacientes y se mantenía por encima de 5 mmol/l (~ 200 mg/dl) en el 44% de estos (181). En el estudio EAUROASPIRE realizado en diferentes países europeos un tercio de los pacientes con CI recibían

tratamiento hipolipemiante y 49% de ellos tenían valores de colesterol total mayores de 215 mg/dl (160). El estudio PRESENAP ha observado que el control general de los factores de riesgo en prevención secundaria de la enfermedad coronaria se consigue en 1 de cada 6 pacientes atendidos en atención primaria y el objetivo de colesterol LDL < 100 mg/dl se alcanzó en 26,3% de los casos (182).

La prescripción total de hipolipemiantes en el grupo de la enfermedad cerebrovascular y de la enfermedad arterial periférica era significativamente menor en comparación con la cardiopatía isquémica, 4,9% y 9% respectivamente. El porcentaje de pacientes tratados con ECV y EAP con colesterol LDL mayor de 130 mg/dl era respectivamente de 6,7% y de 20% . En el grupo de pacientes con cLDL > 100 mg/dl el porcentaje de prescripción de hipolipemiantes era de 4% para la ECV y de 15% para la EAP. No obstante estos resultados deben ser interpretados con cuidado ya que este estudio incluye pacientes ingresados en el período 1999-2000, antes o justamente después de las publicaciones de ensayos clínicos que mostraban la utilidad del tratamiento con estatinas en la ECV y la EAP. Los estudios EUROASPIRE, Programa 3C, PREVENIR (160,162, 183) de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica han observado un incremento progresivo de la prescripción de fármacos hipolipemiantes durante los últimos años según los cambios en las guías clínicas y las publicaciones de ensayos clínicos . Esto incremento se observa también en los pacientes con ECV y EAP (172,184,185,186,187), aunque todavía ellos siguen recibiendo menos tratamiento hipolipemiante y tienen peor control de la dislipemia en comparación con los pacientes con CI. Muntner et al. han evaluado que en Estados Unidos el diagnóstico de hiperlipemia en pacientes con historia previa de infarto de miocardio e ictus ha aumentado a 60,3% en el período 1999-2002 respecto a 43,3% en el período 1988-1994, el tratamiento hipolipemiante ha aumentado de 33,1% a 78,4% y el control del cLDL alto se ha incrementado de 48,9% a 59,3% (187). No obstante, en el “Statewide Stroke Registry” en los 1399 pacientes ingresados por ictus isquémico o ataque transitorio isquémico sin tratamiento previo hipolipemiante se realizaron mediciones de los niveles de los lípidos en 37,2% de los casos y la prescripción de hipolipemiantes era de 12,7%. Solo un 31,2% de los pacientes en que estaba indicado fármaco hipolipemiante recibieron tratamiento (188). Ciria de Pablo et al. evaluaron el control de los factores de riesgo en un grupo de 122 pacientes en los dos meses posteriores a un infarto de miocardio o un ictus isquémico, en el grupo de infarto de miocardio se consiguieron valores de cLDL < 100 mg/dl en 62,3% de los casos, mientras que solo 20,5 % de los

pacientes con ictus isquémicos tenían un cLDL deseable (184). Bismuth et al. estudiaron las medidas de prevención secundaria en 147 pacientes tras cirugía por enfermedad arterial periférica, solo 5% de ellos estaban en tratamiento con estatina (189). En el ATTEST study observó menos prescripción tanto de hipolipemiantes como de IECAs y antiagregantes en pacientes con EAP en comparación con un grupo de pacientes con CI y/o ECV (13 % total de fármacos prescritos en la EAP vs 30% en la CI o ECV) (185). En un reciente estudio internacional sobre la prevalencia y el control de factores de riesgo en pacientes con diferentes manifestaciones ateroscleróticas (CI, ECV, EAP) o con al menos tres factores de riesgo cardiovascular, se ha visto que los cardiólogos suelen prescribir estatinas más frecuentemente que los neurólogos y los cirujanos vasculares probablemente relacionado con la mayor cantidad de ensayos clínicos realizados sobre la utilidad de las estatinas en la cardiopatía isquémica comparado con la ECV y EAP (172). Este estudio ha evaluado que en todas las regiones geográficas incluidas (América de Norte y Látina, Europa, Asia, Australia y Japón) un importante porcentaje de los pacientes tenía valores de colesterol total mayores de 200 mg/dl con un rango de 24,4% en Australia a 64,4% en Europa de Este. La mayor prescripción de estatinas se ha observado en América de Norte (76,9%) y la menor en Japón (44,6%).

Nuestros resultados han permitido ofrecer una visión global de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares en varias localizaciones de la enfermedad aterosclerótica y no sólo en el infarto de miocardio, así mismo reflejar el abordaje terapéutico de la hiperlipemia al alta del paciente con aterosclerosis. No obstante habría que plantear en el futuro diseño de estudios prospectivos, incluyendo pacientes con diversas formas de CI, ECV y EAP para valorar con mejor precisión el perfil y el control de los factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes con diferentes manifestaciones clínicas ateroscleróticas.

## **VII. CONCLUSIONES**

1. Nuestro estudio ha demostrado una alta prevalencia de factores de riesgo modificables en pacientes con enfermedad aterosclerótica localizada en diferentes territorios vasculares, lo que permite reducir en el futuro la morbilidad y la mortalidad por enfermedad aterosclerótica, mediante un adecuado control de dichos factores de riesgo.

2. Las mujeres con enfermedades cardiovasculares tienen un perfil de riesgo cardiovascular más adverso que los hombres con mayor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial, obesidad y mayor edad.

3. Existe un perfil de factores de riesgo cardiovascular distinto según la presentación clínica de la enfermedad aterosclerótica. Los pacientes con cardiopatía isquémica presentan mayor prevalencia de dislipemia, la enfermedad cerebrovascular se asocia principalmente con la hipertensión y el género femenino, en la enfermedad arterial periférica son más frecuentes la diabetes y el tabaquismo.

4. Todavía hay posibilidades de mejoras en la detección y el registro de las dislipemias en los pacientes con enfermedades cardiovasculares.

5. Aunque la situación de la prescripción de fármacos hipolipemiantes como prevención secundaria ha mejorado, hay que insistir en la necesidad de incrementar las medidas dirigidas a alcanzar los objetivos recomendados para el adecuado control de los valores lipídicos.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Murray C, Lopez A. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276
2. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Ruokokoski E, Amouyel PH. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557
3. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casanovas Lenguas JA et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 815-837
4. Tomás Abadal L. Evolución de la cardiopatía isquémica y de los factores de riesgo en España. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 Supl 6: 3-9
5. Medrano Alberó MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M, Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 5-15
6. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. *Circulation* 1999; 99:1132-1137
7. Iglesias Cubero G, Rodríguez Reguero J, Barriales Álvarez V. Factores de riesgo coronario. *Med Clin (Barc)* 1995;104:142-147
8. Serrano Aísa PJ, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ. Impacto de las distintas estrategias en prevención cardiovascular . *Cardiovasc Risk Factors*.2000, 9 : 250-258
9. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Enfermedad cardiovascular en la mujer: ¿ por qué ahora ? *Rev Esp Cardiol* 2006, 59 (3): 259 -263
10. Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart risk factors in women. *Eur Heart J* 1998 ; (Suppl A): A45-A52
11. Superko RH. Did grandma give you heart disease? The new battle against coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 34Q-46Q
12. Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A 53-A61
13. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study ( PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*, 1998,19 (Suppl A) 2A-11A
14. 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
15. Downs JR, Clearfield M, Weis St, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein E, Kruyer W, Gotto A. Primary prevention of acute coronary events with Lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279:1615-1622
16. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane T et al. Prevention of coronary heart disease with Pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307

17. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau J, Rutherford JD, Cole T et al. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. The Cholesterol and Recurrent Events Trial. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009
19. Ballantyne ChM. Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82 :3Q-12Q
20. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass graft. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162
21. Pitt B, Waters D, Brown WV, Boven J van, Shwartz L, Title LM, et al .Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76
22. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention on coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive people who have average or lower than average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – lipid lowering arm (ASCOT-LLA). *Lancet* 2003, 361: 1149-1158
23. Colhoun H, Betteridge D, Durrington P et al. on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS), multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004, 364: 685 -696.
24. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes (Prove-It). *N Engl J Med* 2004, 350 : 494 – 504
25. La Rosa JG, Grundy SM, Waters DD et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005, 352: 1-11
26. Lee CH, de Feyter P, Serruys PW et al, Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in people with unstable and stable angina, results from the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS). *Heart* 2004, 90: 1156-1161.
27. Holdaas H, Fellstrom B, Holme I, et al for ALERT Study Group, Assesment of Lescol in renal transplantation. Effects of fluvastatin on cardiac events in renal transplant people. ALERT ( assesmente of Lescol in renal transplantation) study design and baseline data. *J Cardiovasc Risk* 2000, 8, 63-71
28. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive people randomized to pravastatin vs usual care: ALLHAT-LLT: *JAMA* 2002, 288: 2998-3007

29. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB et al . Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomized controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 1623-1630.
30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360, 7-22
31. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety for cholesterol – lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins, *Lancet* 2005, 366, 1267-1278
32. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dgenais GR, Lupien P, Després JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1997; 95: 69-75
33. 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;276:875-881
34. Kwiterivich P. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82:13Q-21Q
35. Assman G, Schulte H, Eckardstein A von. Hypertriglyceridemia and elevated Lipoprotein /a/ are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77:1179-1184
36. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A): 7B-12B.
37. Gotto A. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 22Q-25Q
38. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JP et al Efficacy and safety of high –density cholesterol increasing compounds. A meta –analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005: 45, 185 - 197.
39. Falcó C, Estellés A, Aznar J. Lipoproteína /a/, trombogénesis y fibrinólisis. *Clín Cardiovasc* 2000; 18: 27-32
40. Gil Extremera B, Maldonado Martín A, Soto Más J.A., Gómez Jiménez F.J. Pautas terapéuticas de la hipertensión en el siglo XXI. *Rev Clin Esp* 2002, 202 (Extr.2), 46-52
41. Sytkowski PA, D'Agostino R, Belanger A, Kannel W. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. *Circulation*, 1996; 93 :697-703
42. Collins R, Peto R, MacMahon St, Hebert P, Fiebach N et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet*, 1999; 335: 827-838
43. Galván G. Medicina basada en la evidencia como soporte de la terapia antihipertensiva farmacológica. *Cardiovasc Risk Factors* 2001,10: 219-275
44. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003, 289, 2534-2544
45. Cohen J D. Managing Hypertension: State of the Science. *Journ Clin Hypert* suppl 3, vol 8, 5-11

46. Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-764
47. Cicconetti P, Thau F, Marigliano V. Hipertensión y factores de riesgo en ancianos: tratamiento clínico. *Cardiovasc Risk Factors* 2000, 9 , 205-216
48. SHEP Co-operative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP), *JAMA* 1991, 265: 157-164
49. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in old patients with hypertension. *Lancet* 1999, 354: 1751-1756
50. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N et al . Hypertension in the very elderly trial (HYVET), Protocol for the main trial. *Drugs aging* 2001, 18: 151-164
51. Peters R, Beckett N, Nunes M, Fletcher A, Forrete F, Bulpitt C. A substudy of the hypertension in the Very Elderly Trial assessing cognitive decline and dementia incidence (HYVET-COG). *Drugs Aging* 2006, 23 (1), 83-92.
52. Gil Extremera B, Maldonado Martín A, Soto Más J.A., Gómez Jiménez F.J. La presión de pulso como factor de riesgo vascular. *Rev Clin Esp* 2002, 202 (Extr.2), 53-56
53. Lambov N. Coronary heart disease and diabetes type II. *Medicinski pregled* 4/1999, 12-15
54. 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; 339:229-234
55. Hancu N, De Leiva A. La hiperglucemia como factor de riesgo cardiovascular. *Cardiovasc Risk Factors* 2001, 10, 263-268
56. The diabetes Control, and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
57. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *BMJ*, 1998; 316:823-828
58. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998 ,317:703-713
59. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ et al. Remission of nephritic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of people in the captopril study. *Am J Kidney Dis* 1999, 34: 308-314
60. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin – receptor irbesartan in people with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345, 851-860
61. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes and nephropathy *N Engl J Med*, 2001, 345: 861-869

62. Georgieva R, Gil Extremera B. Treatment of diabetic dyslipemia. *General Med (Bulg)* 2002, 4, 29-32
63. Pyorala K, Pedersen T, Kjershus J, Faergeman O, Olsson A, Thorgersson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patient with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival study (4S) *Diabetes Care*, 1997, 20(4), 614-620
64. Haffner St. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999, 84: 11J-14J
65. Howard B. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999;84:28J-32J
66. Garcia Puig J, Ruilope LM, Luque M, Fernandez J, Otega R, Dal-Re R. Glucose metabolism in patients with essential hypertension *Am J Med* 2006. 119(4), 318-26
67. Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a insulina y su implicación en múltiples factores. *Med Clin* 2002 119: 458-463
68. Pérez A, Wagner A, Corcoy R. Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Cardiovasc Risk Factors*, 2001, 10, 271-276
69. López García-Aranda V, Fernández JM, García Rubira JC, Castro Fernández A, García Sosa R, González-Valdayo López M, Trujillo Berraquero F, Villalbí JR. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular. Importancia de la actuación desde la especialidad de cardiología. *Clín Cardiovasc* 2000; 18: 11-18
70. Georgiev B. Smoking and cardiovascular disease. *Nauka kardiologia*. 2000, N°1, 30-35
71. Escobedo L, Zack M, Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States. *Circulation* 1996, 93: 2033-2036
72. 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
73. 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
74. 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 : 920-926
75. 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
76. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantiilla T, Millán J, Moreno B *Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio Dorica. Edit Medica Panamericana, Madrid 2003*
77. Paffenbarger RS, Hyde R, Wing A, Lee I, Jung D, Kampert J. The association of changes in physical – activity level and other lifestyle characteristic with mortality among men. *N Engl J Med*. 1993; 328: 538-545

78. Thompson S, Kienast J, Pyke St, Hatverkate F, Loo J Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patient with angina pectoris. The European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study. *N Engl J Med* 1995; 332:635-41
79. Hackam DG, Anond SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease *JAMA* 2003, 290, 932-940
80. González Gómez L, García Pérez F, Maldonado Martín A, Gil Extremera B, Cuadros López JL. Factor VII y riesgo cardiovascular. *Investig. Clin.* 2000; 3 (supl 1). 38-40
81. Graham IM, Daly LE, Refsum , Robinson K et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781
82. Boushey C, Beresford Sh, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057
83. Tsai WC, Li YH, Tsai LM, Chao TH, LIN LJ, Chen TY, Chen JH. Correlation of homocysteine levels with the extent of coronary atherosclerosis in patients with low cardiovascular risk profiles. *Am J Cardiol* 2000; 85: 49-52
84. Córdoba Porras A, Blanco Vaca F, González Sastre Francesc. Hiperhomocisteinemia un nuevo marcador de riesgo vascular: territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arterioesclerosis y la trombosis y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1997; 109:715-725
85. CullenP, Eckardsrein A. von, Assman G. Diagnosis and management of new cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 1998; 19 ( Suppl O ): O13-O19
86. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults .( Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285: 2486-2497.
87. Rooss R. Atherosclerosis - an infalammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126
88. Gurfenkel EP, Bozovic GE. Marcadores séricos de la actividad inflamatoria como factores predictivos de los episodios cardiovasculares. *Cardiovasc risk factors.* 2000, 9, 141-149
89. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999; 99: 237-242.
90. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002, 350: 1387-1397
91. Haverkate F, Thompson SG, Pyke St, Gallimore J, Pepys M. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-66
92. Piñon P, Kaski JC, Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistina C ¿ Nuevas aportaciones o información redundante? *Rev Esp Cardiol* 2006, 59 (3): 247-258
93. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals, *JAMA* 2001, 286: 421-426

94. 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 (6), 1503-1507
95. Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou ST, Andrew N. Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors: part I of III. *Angiology* 2000; 51; 793-808
96. Arboix A, Sánchez E, Balcells M. Factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular aguda: estudio comparativo entre el infarto y la hemorragia cerebral en 1.702 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 89-91
97. Jorgensen Hs, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. *Ann Neurol* 1995; 38 (1): 45-50
98. Gutiérrez JM. Ictus isquémico. Factores de riesgo y estrategias de prevención. *Angiología -* 1/1998, 21-28
99. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Segmayer B, Backman C et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke* 1997, 28: 1702-1709.
- 100 . Bousser MG. Stroke in women. *Circulation* 1999, 99: 463-367
101. Gil de Castro R, Gil-Nuñez AC. Factores de riesgo del ictus isquémico. *Rev Neurol* 2000; 31: 314-323
102. Liao D, Myers R, Hunt St, Shahar E, Paton C, Burke G, Province M, Heiss G. Familial history of stroke and stroke risk. *Stroke* 1997, 28 : 1908-1912.
103. Kiely D, Wolf Ph, Cupples A, Beiser A, Myers R. Familial aggregation of stroke. The Framingham study. *Stroke* 1993; 24: 1366-1371.
104. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM et al. Primary prevention of ischemic stroke. *AHA/ASA Guideline Circ* 2006, 113: e873 – e 923
105. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 45 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653
106. Sacco RL, Wolf Ph, Gorelick Ph. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 1999; 53 ( suppl 4): S15-S24.
107. Santos-Lasaosa S, López del Val J, Iñiguez C, Ortells M, Escalza i, Navas I. Diabetes mellitus e ictus. *Rev Neurol* 2000; 31: 14-16
108. Burchfiel C, Curb D, Rodríguez B, Abbott R, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22- year stroke incidence. *Stroke* 1994, 25: 951-957.
109. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin - dependent diabetes. *Stroke* 1996; 27: 63-68
110. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003, 348: 383-393
111. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1999; 30: 1787- 1791

112. Shinazaki K, Naritomi H, Shimizu T, Suzuki M, Ikebuchi M, Sawada T, Harano Y. Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 37-43.
113. Wannamethee S., Perry Y, Shaper G, Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and risk of stroke. *Stroke* 1999; 30: 1780-1786.
114. Bronner L, Kanter D, Manson J. Primary prevention of stroke. *N Engl. J Med.* 1995; 333, 1392-1400.
115. Leppälä J, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen O. Different risk factors for different stroke subtypes. Association of blood pressure, cholesterol, and antioxidant. *Stroke* 1999;30:2535-2540
116. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study. *Brit Med J* 1994; 309: 11-15
117. Zhang X, Parel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease and stroke in Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003, 32: 563-572
118. Wannamethee S, Shaper A, Ebrahim S. HDL- cholesterol, total cholesterol, and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000; 31: 1882-1888
119. Aronow W, Ahn Ch. Correlation of serum lipids with the presence or absence of atherothrombotic brain infarction and peripheral arterial disease in 1.834 men and women aged  $\geq 62$  years. *Am J Cardiol* 1994: 73 995-997
- 120 Hebert P, Gaziano M, Chan K, Hennekens Ch. Cholesterol lowering with statins drugs, risk of stroke, and total mortality. *JAMA* 1997; 278 : 313-321.
121. Blauw G, Lagaay M, Smelt A, Westendorp R. Stroke, statins , and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double blind trials with HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 946-950
122. Plehn J, Davis B, Sacks Fr, Pouleau J, Pfeffer M, Brnstein V et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with Pravastatin. *Circulation* 1999; 99: 216-223.
123. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systemic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004, 35: 2902-2910
124. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack *N Engl J Med* 2006, 355, 459 -559
125. Rosenson R, Tangney C. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA* 1998, 279, 1643-1650.
126. Vivancos-Mora J, Gil-Nuñez AC. Lipids and stroke: the opportunity of lipid -lowering treatment. *Crebrovasc Dis* 2005, 20 (suppl2 ): 53-67
127. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Bucck C, Donner A, Spence D, Doig G, Wolfe B. Lipids and stroke. *Arch Neurol* 1996, 53: 303-308.

128. Tanne D., Koren-Morag N, Graff E et al. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention Registry- high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation*.2001,104, 2892-2897
129. Leppälä J, Paunio M, Virtamo J, Fogelholm R, Albenes D et al. Alcohol consumption and stroke incidence in male smokers. *Circulation* 1999; 100: 1209-1214
130. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216-1221
131. Caicoya Gómez- Morán M, Corrales Canel C, Lasheras Mayo C, Cuello Rocas R, Rodríguez Álvarez T. Asociación entre accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica: estudio de casos y controles. en Asturias, España. *Rev Clín Esp* 1995; 195: 830-835
132. Qizilbash N. Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 1995 Mar; 16 Suppl A: 42-45
133. Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-Reactive Protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 133-138.
134. Álvarez Sabín J, Turón Estrada A. Ictus de causa desconocida e hiperhomocisteinemia. *Neurología* 2000; 15 ( Supl 3): 59-67
135. Yoo JH, Chung CS, Kang SS, Relation of plasma homocysteine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1998; 29:2478-2483.
136. Eikelboom J, Hankey G, Anand S, Lofthouse E, staples N, Baker R. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small- artery disease but not other etiologic of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 1069-1075
137. Álvarez Sabín J, Turón J, Montaner J, Malinow R, Codina A. Homocisteína plasmática en pacientes con ataques isquémicos transitorios. *Med Clín (Barc)* 1999; 113: 531-532
138. Lin HJ, Wolf Ph, Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase C, Benjamin E, D'Agostino R. Stroke severity in atrial fibrillation. *Stroke* 1996, 27: 1760-1764.
139. Gorelick Ph, Sacco R, Smith D, Alberst M, Mustone-Alexander L, Rader D et al. Prevention of first stroke. *JAMA* 1999; 281:1112-1120
140. Cheng St, Ting A, Lau H, Wong J, Survival in patients with lower extremity ischemia: a risk factors analysis. *Ann Vasc Surg* 2000, 14: 158-165
141. Bainton D, Sweetnam P, Baker Y, Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J* 1994; 72: 128-132
142. Rodríguez Padial L, Doblas Domínguez M. Arteriopatía de miembros inferiores. *Med Clín ( Barc)* 1997; 109: 53-54
143. Murabito J, D'Agostino R, Silbershatz H, Wilson P. Intermittent Claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 44-49

144. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe G, Fowkes F, Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Eur Heart J*, 1999; 20: 344-353
145. Marso SP, Hiatt W. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47, 921-9., 921-929
146. Cimminiello C, Milani M. Diabetes mellitus and peripheral vascular disease: is aspirin effective in preventing vascular events. *Diabetologia* 1996, 39: 1402-1404
147. Hankey G, Norman P, Eikelboom J. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease. *JAMA* 2006, 295, 547-553.
148. Pintó X, Fiol C, Simeón J, Capdevila JM, Barjau E, Argimón JM, Pujol R. Factores de riesgo de la arteriopatía de las extremidades inferiores: factores lipídicos y no lipídicos. *Med Clí (Barc)* 1997; 109: 41-44
149. Vigna G, Fellin R. Dyslipidemia in peripheral vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 1996, 7: 254-259
150. Giri J, McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH et al. Statins use and functional decline in patients with and without peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47 (5): 998-1004
151. Feringa HH, van Waning VH, Bax JJ et al. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patientess with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*, 2006 47 (6): 1182-1187
152. Aronow W, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women  $\geq 62$  years of age. *Am J Cardiol* 1994, 74: 64-65
153. Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, Chenzbraun A, Stern S, Keren A. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1429-1433
154. Wilt T, Davis B, Meyers D, Rouleau JL, Sacks F. Prevalence and correlates of symptomatic peripheral atherosclerosis in individuals with coronary heart disease and cholesterol levels less than 240 mg/dl: baseline results from the cholesterol and recurrent events /CARE/ study. *Angiology* 1996, 47, 533-341
155. Papademetriou V, Narayan P, Rubins H, Collins D, Robins S,. Influence of risk factors on peripheral and cerebrovascular disease in men with coronary artery disease, low high-density lipoprotein cholesterol levels, and desirable low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am Heart J* 1998; 136:734-740.
156. Gad C, Cannon Ch, McCabe C, Michowitz Y, Kaluski E. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patient with acute coronary syndromes. Are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Am Heart J* 2003, 145: 622-627.
157. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT et al. Implication of recent trials for The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circ* 2004, 110: 227-239

158. Pinto Xavier. Las estatinas, los hábitos de vida y el tratamiento de la hipercolesterolemia: los tiempos cambian y los criterios también. *Med Clin (Barc)* 2006, 125, 217-219.
159. Coca A, Dalfo A, Esmatjes E, Llisterri JL et al. Grupo PREVENCAT. Tratamiento y control del riesgo cardiovascular en la atención primaria en España. *Med Clin (Barc)*, 2006, 126 (6), 201-205
160. EUROASPIRE Study Group. A European Society of Cardiology survey of second prevention of coronary heart disease. *Eur Heart J* 1997, 18, 1569-1582.
161. Gómez-Belda A, Rodilla E, Albert A, Garcia L, González C, Pascual JM. Uso clínico de las estatinas y objetivos terapéuticos en relación con el riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*, 2003, 121: 527-531
162. De Velasco JA, Llangués E, Fito R, Sala J, Del Río A, De los Arcos E y Llamas A. Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional (Programa 3C). *Rev Esp Cardiol* 2001, 54: 159-168.
163. Gómez-Belda A, Rodilla E, , González, Costa JA, Serra B, Pascual JM. Objetivos del tratamiento hipolipemiente en pacientes con alto riesgo y muy alto riesgo cardiovascular ¿ un reto posible?. *Rev Clin Esp* 2006, 206 (9): 417 – 421
164. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Namini H, Seely L. Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery: observations from the PREVENT III multicenter trial. *J Vasc Surg* 2005, 42, 456-465.
165. Ovbiagele B, Saver JL, Bang H, Chambless LE, Nassief A et al. Statin treatment and adherence to national cholesterol guidelines after ischemic stroke. *Neurology* 2006, 66 (8): 1164-1170
166. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease. *JAMA* 2003, 290 (7), 891-897
167. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM et al. Prevalence of conventional risk factors in patient with coronary heart disease. *JAMA* 2004, 290 (7): 898-904
168. Bongard V, Cambou JP, Leizorovicz A, Ferneres J, Vahanian A et al. Comparison of cardiovascular risk factors and drug use in 14 544 French patients with a history of myocardial infarction, ischemic stroke and/or peripheral arterial disease. *Eur J of Cardiovasc Prev and Rehab* 2004, 11: 394 – 402
169. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the etiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias *Eur Heart J* 2003, 24 (19): 1719 – 1726
170. Blomkalns AI, Chen AY, Hochman JS et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observation from the CRUSADE. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45 (6), 832-837
171. De Velasco JA, Cosin J, López JL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL, Navarro A. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997, 50: 406-415.

172. Bhatt DL, Steg PG, Olman EM, Hirsch AT, Ikeda Y et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006, 295, 180-189
173. Baena-Díez JM, García-Lareo M, Poza-Abad M, Hernández-Ibañez, Muñoz-Rubio A, García-Rey Z Estimación del riesgo cardiovascular global a partir del riesgo coronario. Estudio de cohortes. *Med Clin (Barc)* 2006, 127: 8-10.
174. Cia Gomez P. Valoración terapéutica de las hipercolesterolemias. *Rev Clin Esp* 2004, 204, 215-217
175. Sanossian n, Saver JL, Liebeskind DS, Kim D, Razina T, Obviagele B. Achieving target cholesterol goals after stroke: is in-hospital statin initiation the key? *Arch Neur* 2006. 63 (8), 1081-1083
176. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerotic Risk in Communities ( ARIC) study. *Stroke* 2003, 34 (3), 623-631
177. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR , Lamaitre RN, Longstreth WT Jr, Psaty BM Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patients subgroups. *Neurology* 2004, 63 (10), 1868-1875
178. Lalloux P, Galanti, Jamart J . Lipids in ischemic stroke subtypes. *Acta Neurol Belg.* 2004, 104 (1), 13-19
179. Álvarez-Cosmea A, Fernández-Vega F. Estatinas y riesgo cardiovascular. Síndrome metabólico. *Hipertension (Madr)*, 2006, 23, suppl4, 67-75
180. Brotons C, Maiques A, Mostaza J, Pinto X, Volasca J. Control lipídico en prevención secundaria, estudio multicéntrico, observacional en atención primaria. *Aten Primaria* 2004, 34 (2), 81-86
181. Brady AJB, Oliver MA, Pittard JB, Secondary prevention in 24431 patients with coronary heart disease: survey in primary care. *BMJ* 2001, 322, 1463
182. Tranche Iparraguirre S, Lopçez Rodríguez I, Mostaza Prieto JM et al. Control de factores de riesgo coronario en prevención secundaria: estudio PRESENAP. *Med Clin (Barc)*, 127 (20), 765-769
183. Danchin N, Hanania G, Grenier O, Vaur L, Amelineau E et al. Evolution of discharge prescription in patient hospitalised for acute coronary syndromes in France from 1995 to 2000. *Ann Cardiol Angiol* 2003, 52, 1-6
184. Ciria de Pablo C, Pizarro Portillo A, Moreno Palanco MA, Sánchez Luis C, Ibañez Sanz P, Suarez Fernández C. Evaluación a corto plazo del control de los factores de riesgo y de la prescripción terapéutica en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp* 2005, 205 (9), 425-429
185. Blacher J, Cacoub P, Luizy F, Mourad JJ, Levesque H. Peripheral arterial disease versus other localizations of vascular disease. The ATTEST study. *J Vasc Surg* 2006, 44: 314-318
186. Rehring TF, Sandhoff B, Stolpart RS, Merenich JA, Hollis HW. Atherosclerotic risk factor control in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005, 41, 816-822

187. Muntner P, DeSalvo KB, Wildman RP, Raggi P, He J, Whelton PK. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of cardiovascular disease risk factors among noninstitutionalized patients with a history of myocardial infarction and stroke. *Am J Epidemiol* 2006, 163 (10). 913-920

188. Mullard AJ, Reeves MJ, Jacobs BS, Kothari RU, Birbeck GL et al. Lipid testing and Lipid-Lowering Therapy in Hospitalized Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Patients. Results from a Statewide Stroke Registry. *Stroke* 2006, 37: 44-49.

189. Bismuth J, Klitfod L, Sillesen H. The Lack of Cardiovascular Risk Factor Management in Patients with Critical Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc surg* 2001, 21, 143-146



