

R.23.667

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 223 número 151 del libro  
correspondiente. **22 DIC. 1995**  
Sevilla,

El Jefe del Negociado de Teses,

P.A. P. Díaz



**INCIDENCIA DE ALTERACIONES LIPOPROTEICAS EN FAMILIARES DE  
PRIMER GRADO DE PACIENTES CON ACCIDENTE VASCULOCEREBRAL DE  
ORIGEN ATERTROMBOTICO MENORES DE 60 AÑOS**

Tesis Doctoral de la Universidad de Sevilla, Departamento de  
Medicina, presentada por

**JOSE MANUEL SANTOS LOZANO**

Directores: Dr. D. José Villar Ortiz, Profesor Titular del  
Departamento de Medicina.

Dr. D. José Lapetra Peralta, Profesor Asociado  
del Departamento de Medicina

Sevilla, 1995

D/Dña.....JOSE MANUEL SANTOS LOZANO.....

con D.N.I. nº 28568982 autor/a de la Tesis Doctoral titulada

..... Incidencia de alteraciones lipoproteicas en familiares de primer grado de pacientes con accidente vasculo-cerebral de origen aterotrombotico menores de 60 años.

Autoriza la consulta de la citada Tesis según la/s modalidad/es abajo indicadas:

- Consulta en Sala
- Reproducción parcial
- Reproducción total
- Préstamo a otras bibliotecas

Fdo.:



Sevilla, 29 de Feb. de 1976.

D. JOSE VILLAR ORTIZ, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y D. JOSE LAPETRA PERALTA, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo de investigación "INCIDENCIA DE ALTERACIONES LIPOPROTEICAS EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON ACCIDENTE VASCULOCEREBRAL DE ORIGEN ATEROTROMBOTICO MENORES DE 60 AÑOS" ha sido realizado bajo nuestra dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. JOSE MANUEL SANTOS LOZANO, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la presente certificación en Sevilla a 18 de Diciembre de 1995.



Fdo. Dr. José Lapetra Peralta  
DIRECTOR



Fdo. Prof. José Villar Ortiz  
DIRECTOR



Fdo. José Manuel Santos Lozano  
DOCTORANDO

**Este Proyecto de Investigación ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (Expediente 92/0508)**

# INDICE

<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>pg: 1-74</b>
<b>ARTERIOESCLEROSIS: HISTORIA Y CONCEPTO</b> .....	<b>pg: 1-2</b>
<b>CARACTERISTICAS ANATOMOPATOLOGICAS DE LA</b> <b>ENFERMEDAD ARTERIOESCLEROTICA</b> .....	<b>pg: 3-4</b>
<b>HIPOTESIS LIPIDICA DE LA ARTERIOSCLEROSIS</b> .....	<b>pg: 5-27</b>
Bases moleculares .....	<b>pg: 5</b>
Evidencias experimentales .....	<b>pg: 14</b>
Evidencias genéticas .....	<b>pg: 15</b>
Evidencias epidemiológicas .....	<b>pg: 18</b>
Evidencias clínicas .....	<b>pg: 21</b>
<b>ESTRUCTURA Y COMPOSICION DE LAS LIPOPROTEINAS</b> .....	<b>pg: 28-30</b>
<b>METABOLISMO LIPOPROTEICO</b> .....	<b>pg: 31-36</b>
<b>FACTORES DE RIESGO Y ARTERIOSCLEROSIS</b> .....	<b>pg: 37-42</b>
<b>FACTORES GENETICOS Y AMBIENTALES</b> <b>DETERMINANTES DE LA CONCENTRACION PLASMATICA</b> <b>DE LAS LIPOPROTEINAS</b> .....	<b>pg: 43-47</b>
<b>ALTERACIONES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN</b> <b>FAMILIARES DE PACIENTES CON CARDIOPATIA</b> <b>ISQUEMICA</b> .....	<b>pg: 48-54</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD VASCULOCEREBRAL</b> .....	<b>pg: 55-59</b>
<b>ENFERMEDADES VASCULOCEREBRALES: CONCEPTO Y</b> <b>TERMINOLOGIA</b> .....	<b>pg: 60-63</b>
<b>FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD VASCULOCEREBRAL</b> ..	<b>pg: 64-74</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO</b> .....	<b>pg: 76-80</b>
<b>PACIENTES Y METODOS</b> .....	<b>pg: 82-89</b>

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>pg: 91-98</b>
<b>TABLAS Y GRAFICAS .....</b>	<b>pg: 100-135</b>
<b>DISCUSION .....</b>	<b>pg: 137-160</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>pg: 162-163</b>
<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS .....</b>	<b>pg: 165-166</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>pg: 168-224</b>

## **INTRODUCCION**

## ARTERIOSCLEROSIS: HISTORIA Y CONCEPTO

La Arteriosclerosis (**AE**) es una enfermedad degenerativa de las arterias, que evoluciona progresivamente durante muchos años antes de manifestarse clínicamente, lo que dificulta la objetivación de los primeros signos clínicos de la enfermedad.

La complejidad del proceso arteriosclerótico hace difícil determinar cuál es el factor ó factores iniciales que desencadenan el desarrollo de la placa de ateroma. Entre los factores de riesgo (**FR**) íntimamente relacionados con la enfermedad cardiovascular destaca la hipercolesterolemia, y más concretamente, la concentración elevada de lipoproteína de baja densidad (**LDL**) en el plasma. Hay una serie de hechos que relacionan directamente la elevación del colesterol plasmático con la **AE**: a) los datos epidemiológicos manifiestan una buena correlación entre la hipercolesterolemia y la enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>; b) la aparición de placas de ateroma en animales de laboratorio puede inducirse alimentándolos con una dieta rica en colesterol que les lleve a mantener una hipercolesterolemia crónica<sup>2</sup>; y c) los enfermos con hipercolesterolemia familiar (**HF**) homocigótica, que poseen unos niveles de colesterol en plasma superiores a 800-1000 mg/dl, tienen una esperanza de vida muy corta, sufriendo infarto de miocardio (**IM**) a edades tan tempranas como a los 2 ó 3 años.

El contrapunto de lo anterior es la existencia de sujetos con **AE** prematura en ausencia de niveles elevados de colesterol, como ocurre en los pacientes homocisteinémicos<sup>3</sup>.

No se ha establecido todavía de forma clara si es el propio colesterol el que provoca el inicio de la lesión o si el papel que éste desempeña es el de complicar una lesión provocada en el endotelio por cualquier otra causa mecánica ó química.

Estas dos posibilidades han dado lugar a la aparición de dos hipótesis sobre los mecanismos que generan la AE: las denominadas hipótesis lipídica e hipótesis de respuesta al daño ó fibroproliferativa, respectivamente, aunque es probable que los mecanismos que proponen ambas ocurran simultáneamente.

La **hipótesis lipídica** sostiene que, en presencia de niveles elevados de colesterol plasmático, se produce un aumento en la adherencia de los monocitos circulantes a la pared del endotelio y la subsiguiente migración de dichas células a la pared subendotelial, donde se produciría su maduración a macrófagos y acumularían lípidos adquiriendo un aspecto "espumoso". Simultáneamente dichos macrófagos liberarían factores de crecimiento que provocarían la migración de células musculares lisas (**CML**) de la media hacia la íntima de la pared del vaso, produciéndose una proliferación celular local que llevaría incluso a la rotura de la capa endotelial, quedando la lesión al alcance de las plaquetas circulantes que podrían agregarse y liberar nuevos factores de crecimiento.

La **hipótesis de respuesta al daño** sitúa el origen de la enfermedad en una lesión mecánica ó química del endotelio vascular, que tendría como consecuencia la exposición de la superficie endotelial al torrente sanguíneo, provocando la adhesión de las plaquetas y su activación con la consiguiente degranulación y liberación de factores de crecimiento que estimularían la migración de **CML** hacia la íntima y su proliferación, así como la adhesión de los monocitos circulantes, produciéndose su maduración, continuando el proceso de forma análoga a lo descrito en la hipótesis lipídica.



## CARACTERISTICAS ANATOMOPATOLOGICAS DE LA ENFERMEDAD ARTERIOSCLEROTICA

Siguiendo al International Atherosclerosis Project<sup>4</sup>, se pueden considerar tres tipos de lesiones, que presentan una secuencia patogénica:

- \* Estría grasa
- \* Placa fibrosa
- \* Lesión complicada (hemorragia, ulceración, trombosis, calcificación).

Según el estudio del International Atherosclerosis Project, la presencia de estrías grasas es un fenómeno universal en la población joven en todos los grupos geográficos y raciales, pero la evolución a placa fibrosa ó lesión complicada variaba en incidencia y extensión según las zonas y grupos étnicos.

La **estría grasa** es la lesión más común de los sujetos jóvenes, comienza a observarse en la aorta de todo niño de 10 años, sufriendo un importante desarrollo a partir de los 25 años. Está constituida por un acúmulo focal de **CML** a nivel de la íntima, cargadas y rodeadas de depósito lipídico, formando finalmente una placa plana y amarillenta que no llega a ocluir la luz arterial, por lo que carece de expresividad clínica. Los lípidos de depósitos encontrados son colesterol y sus ésteres.

La **placa fibrosa** es una lesión de aspecto blanquecino que produce protusión en la luz arterial, potencialmente puede producir sintomatología clínica, siendo por tanto característica de la enfermedad arteriosclerótica avanzada. Ultraestructuralmente viene tipificada por un acúmulo de **CML** cargadas de material lipídico y rodeada a su vez de

elementos grasos, colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos, siendo estos últimos componentes los que le dan el carácter fibroso a la placa. Una característica común es la presencia de una región central de necrosis celular y acumulación extracelular de lípidos, principalmente colesterol libre y esterificado<sup>5</sup>. Son discutidas las relaciones entre estría grasa y placa fibrosa, ya que si bien en numerosas ocasiones aparecen en la misma localización anatómica, ello no es constante. Sin embargo, sí parece existir una relación en las zonas de mayor roce hemodinámico, como en las bifurcaciones arteriales de los sujetos hipertensos<sup>6</sup>.

La **lesión complicada** es el último grado de la AE a nivel histológico, siendo el resultado de las diferentes alteraciones morfológicas que sufre la placa fibrosa: hemorragia, calcificaciones, necrosis celular y trombosis mural. Su característica distintiva es la calcificación, que está invariablemente asociada a la enfermedad arterial oclusiva.

# HIPOTESIS LIPIDICA DE LA ARTERIOESCLEROSIS

## BASES MOLECULARES

El estudio topográfico y epidemiológico de las lesiones han indicado claramente que muchas estrías grasas en la aorta no progresan<sup>7</sup>.

La mayoría de éstas lesiones contienen en la superficie grupos de células espumosas cargadas de lípidos y una región central (core) profunda con lípidos extracelulares<sup>8</sup>.

Muchos patólogos piensan que la masiva deposición extracelular de lípidos en la región core de la mayoría de las placas fibrosas deriva en gran parte de células espumosas muertas. Sin embargo, una teoría alternativa subraya el papel de la deposición extracelular de lípidos desde las lipoproteínas (LP) tisulares<sup>9</sup>.

### **Ruptura de la placa y ulceración:**

La región core es usualmente identificada por la ausencia de células y la presencia de cristales de colesterol. La calcificación, algunas veces extensa, tiende a ocurrir en esta parte de la placa.

La importancia de la región core, necrótica y rica en lípidos, es subrayada por el descubrimiento de que más del 90% de los infartos de miocardio (IM), con precoces consecuencias fatales, están asociados con trombosis en el sitio de ruptura o ulceración de la placa<sup>10</sup>.

La ruptura de la placa, resultante del debilitamiento de la íntima arterial, junto al desarrollo de la región necrótica core, conduce a la trombosis arterial e infarto.

El trombo oclusivo puede ser incorporado en las lesiones arteriocleróticas. Este proceso, llamado "organización del trombo",

ocurre por migración y proliferación de CML. La organización del trombo puede ayudar a explicar la esporádica, y algunas veces rápida progresión de la enfermedad arteriosclerótica avanzada.

### **Endotelio, Macrófagos y Células musculares lisas en la Aterogénesis:**

La AE y sus secuelas son el resultado de interacciones entre células de la pared arterial, células del torrente circulatorio y componentes plasmáticos. Los tres constituyentes principales de las lesiones arterioscleróticas: células endoteliales, macrófagos y CML, contribuyen a la aterogénesis por diversos mecanismos:

#### **Endotelio:**

La alteración de la función endotelial, es probablemente el acontecimiento clave en la aterogénesis. Entre éstas alteraciones se encuentran: a) una permeabilidad anormal con incremento de la adhesión de monocitos, b) pérdida de propiedades antitrombóticas y c) secreción de factores de crecimiento.

a) Las células endoteliales están organizadas en una monocapa poco permeable a las (LP). Inicialmente se pensó, que la denudación endotelial, con la posterior adhesión plaquetaria a estos lugares de denudación, podían constituir la lesión inicial de la AE. Sin embargo, excepto bajo condiciones excepcionales, la monocapa endotelial permanece intacta durante las fases iniciales de la aterogénesis<sup>11</sup>.

b) Las células endoteliales ejercen una compleja influencia, principalmente inhibitoria, del sistema trombótico. El mecanismo mejor conocido es la inhibición de la agregación plaquetaria por la prostaciclina<sup>12</sup>. La capacidad para producir prostaciclina está disminuida en el endotelio de las arterias arterioscleróticas.

c) Bajo determinadas condiciones, las células endoteliales sintetizan factores de crecimiento que son segregados en su mayor parte

por células endoteliales en crecimiento, mientras el endotelio confluyente produce un glicosaminoglicano que puede inhibir el músculo liso en crecimiento<sup>13</sup>.

Además las arterias arterioscleróticas tienen un tono vascular anormal, quizás debido a una deficiencia en la producción o liberación del factor relajante derivado del endotelio, dando lugar a una respuesta vasoconstrictora exagerada<sup>14</sup>.

### **Monocitos-Macrófagos:**

La presencia de monocitos en la íntima se considera el acontecimiento más temprano en la iniciación de la AE.

Después de la migración de los monocitos a través del endotelio hacia la íntima, se convierten en macrófagos, y muchos acumulan lípidos convirtiéndose en células espumosas. Los macrófagos constituyen la mayoría de las células en la estría grasa y una minoría en las placas fibrosas. Las células espumosas pueden derivar de los macrófagos ó del músculo liso; en las lesiones precoces predominan los derivados de los macrófagos.

Los macrófagos, y quizás las células espumosas derivadas de macrófagos, pueden producir factores de crecimiento para las CML. Recientemente, se ha observado en lesiones arterioscleróticas, que los macrófagos producen factor de crecimiento plaquetario<sup>8</sup>.

Otras funciones de los macrófagos pueden ser también importantes en la evolución de la lesión arteriosclerótica. Durante la fagocitosis se producen metabolitos oxígeno-reactivos que pueden modificar las LDL de tal manera que pueden llevar a la acumulación de LDL en la pared arterial. Los macrófagos producen enzimas hidrolíticas tales como la elastasa y colagenasa que pueden favorecer la necrosis en la región central (core) de la placa fibrosa.

## **Células del músculo liso**

Las **CML** son las únicas presentes en la capa media arterial normal y son las células proliferantes en la íntima arterial arteriosclerótica. Las **CML** también sintetizan colágeno extracelular, elastina y proteoglicanos.

Entre los factores de crecimiento de las **CML** el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (**PDGF**) fué el primer factor descubierto, y aunque interviene en la proliferación del músculo liso en la íntima arterial<sup>15</sup> es poco probable que la inicie, ya que se libera por las plaquetas cuando estas se adhieren al endotelio denudado y esto sólo ocurre en la **AE** avanzada pero no en la precoz.

Recientemente se ha comprobado que otros tipos de células (endotelio, macrófagos, e incluso **CML**) pueden sintetizar **PDGF**. El **PDGF** ejerce una serie de efectos celulares a través de la unión a un receptor de la superficie celular en las **CML**, fibroblastos, y otras células mesenquimales. Además de estimular la proliferación celular, el **PDGF** actúa como quimiotáctico para **CML** y monocitos.

**Monoclonalidad:** Las **CML** en muchas placas fibrosas arterioscleróticas, en humanos, son monoclonales. La posibilidad de un estímulo mutagénico del crecimiento de las **CML** en la **AE**, causado por virus ó por agentes como el tabaco, está bajo investigación.

## **LDL-Oxidación y aterogénesis**

Los estudios de Goldstein y Brown<sup>16</sup> en los años setenta demostraron que la captación de las **LDL** circulantes por parte de las células está mediada por un receptor específico que reconoce al componente proteico de dichas partículas: la apoproteína B100. Además, demostraron que la expresión de dicho receptor estaba finamente regulada por el contenido de colesterol intracelular, por lo que, en principio, no debía ser

posible la acumulación de colesterol intracelular por esta vía. Otro hecho significativo era que en las placas de ateroma de los pacientes con **HF** homocigótica (que carecen de receptores funcionales de **LDL**) también estaban presentes las células espumosas, lo que indicaba que debía haber vías alternativas para la entrada de colesterol de las **LDL**, al menos en ese tipo celular. Los propios Goldstein y Brown<sup>17</sup> identificaron un segundo receptor que, si bien era incapaz de reconocer las **LDL** normales, mediaba la captación, por parte de los macrófagos peritoneales de ratón, de unas **LDL** previamente modificadas mediante la acetilación de sus lisinas (**Ac-LDL**).

A este receptor se le denominó scavenger porque no resultó ser muy específico, sino que era capaz de reconocer a todas las **LDL** que hubieran sufrido un proceso de pérdida de cargas positivas. La expresión de este receptor no está regulada por la concentración intracelular de colesterol. Cuando las **LDL** se internan en el macrófago a través de su receptor (nativo ó el scavenger) se produce una hidrólisis de los ésteres de colesterol mediante la enzima colesterol esterasa ácida, pasando a colesterol libre, siendo de esta forma utilizado por el propio macrófago ó eliminado por las lipoproteínas de alta densidad (**HDL**).

Puesto que la **LDL** es el mayor portador de colesterol en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia, uno podría esperar que la captación de **LDL** por los macrófagos podría ser suficientemente activo para convertirlos en células espumosas. Goldstein et al<sup>17</sup> demostraron que esto no ocurría de esta manera. Además se descubrió que los macrófagos y las **CML** expuestas a altas concentraciones de **LDL** nativa, in vitro, fracasan en su intento de acumular colesterol, debido a la baja regulación de los receptores **LDL** celulares<sup>18</sup>. Esta paradoja llevó a buscar algunas formas de **LDL** modificadas que debe ser en realidad el ligando

ocupado por el macrófago.

Muchas modificaciones de la LDL que han sido descritas podrían contribuir a la formación de células espumosas, como los agregados del tipo LDL-proteoglicanos<sup>19</sup>. Pero la mejor estudiada, y que además existe mayor evidencia in vivo, es la modificación oxidativa inducida por las células endoteliales o por otras células<sup>20</sup>.

Las LDL modificadas por incubación en cultivos celulares pueden ser reconocida por el receptor Ac-LDL y probablemente por receptores adicionales en macrófagos<sup>21</sup>. Esto sugiere que la LDL pudiera ser modificada a una forma aterogénica por células de la pared arterial. La modificación de las LDL requiere iones de metales de transición y es acompañada de la peroxidación lipídica.

El fenómeno de la oxidación de las LDL fue descubierto por Henriksen et al<sup>22</sup> a principios de los ochenta.

Quinn et al<sup>23</sup> publicaron que las LDL-oxidadas (LDL-ox) actúan como quimiotácticos para los monocitos circulantes, inhibiendo en cambio la movilidad de los macrófagos residentes, lo que podría ser la causa de la migración de los monocitos circulantes hacia el espacio subendotelial, así como la acumulación de éstas células en esa zona una vez diferenciado a macrófagos.

Kugiyama et al<sup>24</sup> han demostrado que las LDL-ox disminuyen la respuesta de las arterias a los vasodilatadores de forma similar a lo observado en arterias arterioscleróticas.

Tres tipos de evidencia apoyan esta hipótesis sobre la aterogenicidad de las LDL-ox:

- \* Se han demostrado antígenos característicos de LDL-ox en la íntima de lesiones arteriales<sup>25</sup>.

- \* En segundo lugar, se han aislado lipoproteínas-apoB parcialmente

oxidadas de lesiones arterioscleróticas humanas<sup>25</sup>.

\* Por último, cuando se incuban macrófagos con LDL que han sido oxidadas por radicales libres: células y metales de transición ( $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{+++}$ ), las LP son ávidamente captadas por los macrófagos, los cuáles pueden llegar a adquirir las vacuolas de lípidos características de las células espumosas<sup>26</sup>.

En el plasma no existen metales de transición libres, y además, las células fagocíticas que se encuentran en la sangre no están activadas como para generar el anión superóxido ó radicales hidroxilos. Por ello se piensa que las modificaciones oxidativas tienen lugar una vez que las LP se asocian con la matriz extracelular de la íntima.

Se ha demostrado que la asociación de las LDL con los proteoglicanos de la matriz íntimal incrementa su sensibilidad a la acción catalizada por  $\text{Cu}^{++}$ , aumentando varias veces la captación de la LP por macrófagos humanos y por CML en cultivo<sup>27</sup>.

Las LP asociadas directamente al progreso de la lesión arteriosclerótica parecen ser las partículas cuya principal proteína es la apoB-100. Se trata de las LDL, las IDL y la Lp (a).

Existe una especial afinidad de las LDL por los proteoglicanos ricos en condroitinsulfato (PGCS) de la íntima, que lleva a la formación de complejos y agregados<sup>28</sup>. Es posible que la formación de los complejos de las LDL con los PGCS de la íntima sea la causa de la retención focal y de la acumulación de estas LP durante la aterogénesis<sup>29</sup>. Es importante destacar que las HDL y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) tienen escasa afinidad por los PGCS arteriales y no se acumulan en la íntima arterial.

Después de su interacción con los PGCS se produce una alteración en la estructura de las LDL Experimentos con cultivos de macrófagos

sugieren que estas modificaciones de las LDL llevan a un aumento de su captación, convirtiéndose en células espumosas<sup>30</sup>.

Las LDL de menor tamaño, ricas en ésteres de colesterol y con una carga superficial más positiva, parecen tener una especial afinidad por los PGCS, lo cual pudiera ser una de las causas de la relación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares y niveles elevados de LDL pequeñas, densas y ricas en colesterol<sup>30</sup>.

Se ha llegado a proponer una hipótesis acerca del desarrollo de la estría grasa, basada únicamente en la presencia de niveles elevados de LDL en la pared arterial<sup>31</sup> y teniendo en cuenta los siguientes efectos potencialmente aterogénicos de la LDL-ox:

(1) La LDL-ox es un potente quimiotáctico para los monocitos circulantes<sup>26</sup>, siendo atribuida esta al componente lipídico, en especial a la lisolecitina generada durante la conversión de LDL a su forma oxidada<sup>32</sup>.

(2) Es un inhibidor de la motilidad de los macrófagos residentes y por tanto de su capacidad para abandonar la íntima<sup>24</sup>.

(3) Incremento de la tasa de captación de LDL-ox por macrófagos residentes a través del receptor scavenger, llevando a la formación de células espumosas.

(4) La LDL-ox es altamente citotóxica<sup>33</sup>, posiblemente facilitando la entrada de LDL ó monocitos en las etapas precoces y dando lugar a la denudación endotelial posterior.

En presencia de un alto nivel plasmático de LDL, la concentración de LDL en la íntima se incrementaría. Si esta LDL es oxidada a una tasa constante, la concentración de LDL-ox también se incrementaría, favoreciendo, a través de los mecanismos antes citados, el desarrollo de la estría grasa.

Esta hipótesis fué desarrollada en primer lugar en estudios de cultivos celulares. Pero estos mecanismos ocurren in vivo.

Por diversas razones, parece que la oxidación de la LDL no ocurre en la circulación sino en la pared arterial:

(1) Si la LDL-ox fuera generada en el plasma, sería eliminada en minutos por el hígado<sup>34</sup>.

(2) La oxidación es inhibida por el plasma y probablemente requiere las condiciones favorables de un microambiente. La molécula LDL en el espacio subendotelial, en ocasiones, puede encontrarse ella misma atrapada entre células, siendo los niveles de anti-oxidantes bajos.

Por otra parte hay una serie de evidencias que apoyan la ocurrencia in vivo de la oxidación de la LDL, como el hecho de que la LDL extraída de las estrías grasas posee casi todas las propiedades de las LDL-ox generadas in vitro<sup>25</sup>.

### **Papel de los eicosanoides en el desarrollo de la AE**

Los individuos alimentados con dietas ricas en ácidos grasos insaturados, en especial los poliinsaturados de las series omega-3 y omega-6, parecen poseer protección contra la AE. Como ejemplo más significativo destaca el caso de la población esquimal, cuya dieta está basada en aceites de pescado ricos en ácidos grasos de la serie omega-3, y entre la que la AE tiene una incidencia muy baja<sup>35</sup>. Los efectos hipocolesterolemiantes de éstos ácidos grasos podrían responder, en parte, de esa protección, pero hay que tener en cuenta que éstas moléculas son precursoras de la síntesis de eicosanoides, que desempeñan un importante papel en todas y cada una de las facetas de la AE. Los eicosanoides (leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas) son sintetizados a partir de ácidos grasos poliinsaturados, fundamentalmente del

ácido araquidónico, y están implicados en los tres principales aspectos de la AE:

- 1) Acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos y CML<sup>36</sup>.
- 2) Proliferación celular. La prostaciclina es capaz de inhibir la liberación de los factores de crecimiento, que a su vez estimulan a las CML causantes de tal proliferación celular<sup>37</sup>.
- 3) Agregación plaquetaria. Esta se encuentra regulada por un equilibrio entre factores proagregantes y antiagregantes (entre ellos la prostaciclina).

## EVIDENCIAS EXPERIMENTALES

### **Estudios experimentales en animales**

La aparición espontánea de AE es muy poco frecuente en los animales, con la excepción del cerdo y mamíferos de gran tamaño y algunas aves<sup>38</sup>. Un factor limitante de los modelos experimentales es que la lesión resultante no siempre simula la placa ateromatosa humana, por lo que la extrapolación entre unas especies y otras suele resultar conflictiva. En general, el modelo que se sigue consiste en inducir la lesión ateromatosa en el animal mediante una maniobra provocadora, en la mayoría de los casos a través de una dieta hiperlipemiante. Una vez se ha producido de lesión ateromatosa, se interviene sobre este factor, retirando la dieta aterógena en un grupo de animales y no en otros, ó tratando a los animales con sustancias hipolipemiantes.

Estudios en primates han demostrado la posibilidad de regresión de las lesiones arterioscleróticas si se modifica la composición de la dieta, y se induce un descenso de las concentraciones sanguíneas de colesterol<sup>39,40</sup>. Vasseliovich et al demostraron regresión de la AE en

conejos<sup>41</sup>.

Un segundo grupo de experimentos utilizan animales con predisposición genética a desarrollar ateromatosis. Las palomas "White Carneau" poseen una fuerte predisposición al desarrollo de ateromatosis, que puede detenerse si los animales se alimentan con dietas hipocalóricas<sup>42</sup>.

Los conejos WHHL: Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits) carecen de receptores para LDL, por lo que desarrollan hipercolesterolemia de forma similar a los pacientes con HF<sup>43</sup>. Intervenciones dietéticas y farmacológicas con antioxidantes e inhibidores de la HMG CoA reductasa han permitido establecer la posible regresión y no progresión de la lesión ateromatosa en estos animales. Más recientemente se ha descrito otra cepa de conejos con predisposición genética a la ateromatosis (conejos New Zeland White).

Villar et al<sup>44</sup> estudiaron en conejos el papel patogénico del vasoespasmo en el desarrollo del proceso ateromatoso.

Los datos actuales, basados en experimentación animal, dejan fuera de toda duda que la AE en los animales, ya sea inducida exógenamente o desarrollada genéticamente, puede ser prevenida e incluso regresar mediante el tratamiento dietético o farmacológico.

### EVIDENCIAS GENETICAS

Desde hace 35 años se sabe que ciertas enfermedades producidas por la AE, especialmente la cardiopatía isquémica (CI), tienden a presentarse más frecuentemente en determinadas familias<sup>45</sup>. Esta "concentración" familiar de la enfermedad es tan importante, que en la actualidad el FR más importante para la AE es la presencia de enfermedad coronaria

prematura en un familiar de primer grado, que nos está indicando el muy importante papel del componente genético de la enfermedad. La relación historia paterna de CI y presencia de enfermedad coronaria en los hijos ha sido analizada en muchos estudios<sup>46,47</sup>. En ellos, la incidencia de CI fue entre dos y tres veces superior en los sujetos con antecedente familiar frente al grupo control. El FR "historia familiar" es tanto más importante cuanto más precoz es el antecedente coronario<sup>45</sup>.

Es bien conocido que las amplias variaciones de los niveles de LP en la población se encuentran muy asociadas con el riesgo de padecer enfermedad coronaria. Tales variaciones son el resultado de la interacción de factores tanto genéticos como ambientales. Diferentes estudios han venido demostrando que, al menos en parte, la agregación familiar de la AE se debe a la mayor frecuencia de dislipemias entre familiares de enfermos con CI prematura. Pero esta agregación familiar de los niveles de LP, no sólo se presenta en enfermos con CI o dislipemias, todos los estudios tanto en núcleos familiares como en gemelos mono o dicigóticos, muestran una elevada agregación familiar de los niveles lipoproteicos a cualquier nivel de lípidos. Es decir, la herencia es uno de los factores más importantes al intentar explicar la variación de niveles de LP, y por tanto, de riesgo vascular, entre unos sujetos y otros. Para intentar separar la influencia de la herencia biológica o genética de la cultural se han utilizado diferentes grupos familiares y diversos modelos matemáticos. Rao et al<sup>48</sup>, con los datos de la Clínica de Lípidos de Cincinnati y utilizando un modelo matemático basado en correlaciones múltiples intrafamiliares, encuentran una herencia genética del 0.62 para el colesterol total (CT) y LDL, 0.47 para HDL, 0.19 para triglicéridos (TG).

El siguiente paso en el estudio de las bases genéticas del

metabolismo lipídico consiste en estudiar el patrón hereditario de las diferentes LP, y posteriormente la identificación del gen o genes responsables de las modificaciones lipoproteicas que se encuentran en la población. El análisis estadístico permitirá inicialmente conocer tanto las enfermedades de base monogénica como aquellas otras donde exista un locus mayor responsable importante de las diferentes enfermedades o variaciones en los niveles plasmáticos de lípidos. Mucho antes que los trabajos de Goldstein y Brown demostraran que la HF se debe a defectos en el gen del receptor celular para las LDL, ya se conocía que la citada enfermedad era monogénica.

La HF es una enfermedad de transmisión autosómica dominante, afectando la forma heterocigota aproximadamente a 1 de cada 500 personas en la población general. Supone aproximadamente el 50% de todas las hipercolesterolemias primarias.

La HF está causada por una mutación en el gen codificador del receptor LDL. La alteración del receptor de la LDL produce una acumulación de las LDL en sangre. La forma heterocigótica (con un 50% de receptores LDL funcionantes) muestran elevaciones plasmáticas de las LDL 2-3 veces por encima de lo normal. Los individuos homocigotos carecen de receptores y tienen elevaciones de las LDL entre 6 y 10 veces por encima de lo normal. Entre el 75 y 80% se catabolizan por la vía del receptor LDL, y el resto por vías independientes. Por ello la falta total o parcial de receptores LDL conduce a un bloqueo en el catabolismo normal de estas partículas, que aumentan en el plasma, lo que hace que su vida media se prolongue. Esto es precisamente lo que permite la captación y acumulación de las LDL en los macrófagos. Así se inicia la formación de células espumosas, estrías grasas y placas de ateroma<sup>49</sup>.

Se dice que la forma homocigota es la ilustración más convincente de la relación causal entre niveles altos de colesterol y **AE** coronaria<sup>50</sup>.

Aparte de la HF hay una serie de dislipemias con base genética. Así en la Apolipoproteína B100 defectuosa familiar se produce una unión defectuosa de las **LDL** a su receptor específico que lleva a una disminución del aclaramiento plasmático de las **LDL** defectuosas, produciendo hipercolesterolemia y riesgo de **AE** precoz. Se transmite de forma autosómica dominante. En la Hipercolesterolemia poligénica no se puede demostrar una herencia monogénica en el aumento de las **LDL**, siendo la forma más frecuente de hipercolesterolemias primarias, especulándose como patogenia la interacción entre múltiples genes y el medio ambiente. La hipercolesterolemia familiar combinada se transmite de forma autosómica dominante, puede cursar con varios fenotipos cambiantes y su patogenia se basa en un aumento de la síntesis hepática de apo B que conduce a un aumento del número de partículas **VLDL** secretadas por el hígado, aumentando las **LDL**, dando lugar a la aparición de **CI** precoz. Por último la hipoalfalipoproteinemia familiar, con herencia autosómica dominante y caracterizada por cifras bajas de **HDL**, se asocia con **CI** precoz y **AE** cerebral.

### EVIDENCIAS EPIDEMIOLOGICAS

En los estudios analíticos de observación el investigador no manipula la exposición sino que se limita a observar lo que ocurre en sujetos expuestos de forma natural y en sujetos no expuestos.

En el Estudio de los Siete Países de Key et al<sup>46,51</sup>, la mayor prevalencia de **CI** estaba relacionada con la tensión arterial (**TA**) y el **CT**, pero no con el peso, grasa corporal o tabaquismo. A los 5 años de

seguimiento ni las tres últimas ni el sedentarismo explicaban las diferencias en la incidencia de CI entre las cohortes de distintos países, que sí se relacionaba con la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en cada cohorte y con los valores CT. A los 15 años, además de permanecer las mismas relaciones apareció la de la CI y la mortalidad general con la proporción calórica aportada como grasas saturadas.

En el **Estudio Framingham**<sup>47</sup>, el CT fue el factor independiente más significativo como determinante del riesgo de CI, que aumentaba para una cifra de CT dada cuando aumentaba la TA. Por debajo de los 50 años de edad, las cifras de CT estaban directamente relacionadas con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, aumentando un 9% por cada 10 mg/dl de aumento del CT. A partir de los 50 años no había variación en la mortalidad según los niveles de CT. Sin embargo la concentración de HDL tenía una relación inversa e independiente de otros FR, con la incidencia de CI para todas las concentraciones de CT, incluyendo las inferiores a 200 mg/dl y persistiendo por encima de los 60 años, cuando dejaba de ser predictivo el CT. Este mismo hallazgo se encontró en el **Estudio de Tromso**<sup>52</sup>, donde la HDL fue tres veces mejor predictor que el CT o la LDL.

Una elevación apreciable de la mortalidad cardiovascular y de la global sólo apareció en individuos con cifras de CT superiores a 241 mg/dl. (60% de la población estudiada), en el **Estudio Israelí**<sup>53</sup>. Además la HDL estaba inversamente asociada con la mortalidad total y cardiovascular; esta relación, al contrario que con el CT, era continua, siendo en un análisis multivariado más predictiva de la mortalidad que las cifras de CT.

El **Proyecto "Pooling"**<sup>54</sup> supuso la reunión de los resultados de cinco investigaciones longitudinales sobre la incidencia de CI. Se

observó que los valores medios de CT en los individuos que desarrollaron algún episodio de CI fueron más elevados que en los que no lo desarrollaron.

En el Estudio **PROCAM**<sup>55</sup> se llega a la conclusión que el parámetro con mayor valor predictivo de desarrollar CI fue la HDL, y en segundo lugar la LDL. Se propone el fibrinógeno (FB) como nuevo factor en la predicción de riesgo de IM.

El Estudio de prevalencia y prospectivo de mortalidad de las Lipid Research Clinics<sup>56</sup> fue un estudio epidemiológico de la distribución y correlación de los lípidos y otros FR en 10 centros norteamericanos. Se encontró una relación inversa entre la HDL y la mortalidad coronaria y observaron que el CT, la LDL y la HDL eran buenos predictores de mortalidad, sobre todo en enfermedad cardiovascular previa.

Los Estudios de migraciones pretenden comparar la influencia de los factores ambientales con la de los factores genéticos en el desarrollo de la CI. Para ello se encargan del estudio de las características de poblaciones que migran, comparando la prevalencia de CI en la población origen de la migración, en la población migrante una vez establecida en su nuevo ambiente y en la población que recibe a estos emigrantes. Esto, unido a la demostración de que la mayoría de las poblaciones que emigran adquieren gradualmente los hábitos alimenticios y las concentraciones de CT del país de adopción, llevó a reforzar el papel de estos factores (dieta y colesterolemia) en el desarrollo de la CI.

A partir de los estudios necrópsicos se puede concluir que los FR para el desarrollo de lesiones arterioscleróticas son los mismos que los descritos para el desarrollo de CI.

## EVIDENCIAS CLINICAS

### A. ESTUDIOS DE INTERVENCION

#### 1. DIETETICOS

Existen muchos trabajos en que la modificación de la dieta ha sido utilizada como método único de intervención para disminuir la concentración de colesterol y reducir con ello la CI.

El llamado estudio **MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial**<sup>57</sup>, puso de relieve que la relación entre la colesterolemia y el riesgo de CI sigue una línea continua sin que exista una cifra umbral que separe las zonas de bajo riesgo de las de alto riesgo.

El **Estudio de OSLO**<sup>58</sup> es, dentro de los de intervención dietética, un modelo de lo que puede lograrse con los cambios de hábito de la población general. En el grupo de intervención sometido a dieta pobre en grasas animales y abandono del tabaco, se consiguió una reducción del 50% en la incidencia de CI, con un descenso del 10% del colesterol comparado con el grupo control.

Los efectos de una modificación drástica del estilo de vida en pacientes que fueron sometidos a una dieta vegetariana estricta, aparte de no fumar y tratamiento del estrés, se estudiaron en el **Lifestyle Heart Trial**<sup>59</sup>. Se demostró una regresión significativa de la AE con un descenso significativo del CT y de las HDL.

#### 2. FARMACOLOGICOS

El **Estudio de prevención primaria de la enfermedad coronaria (CPPT) de las Lipid Research Clinics**<sup>56</sup> proporciona el más claro apoyo para modificar el CT y las LDL. Los hombres tratados con resin-colestiramina experimentaron una reducción del CT y LDL (9 y 12% respectivamente) y un 19% menos de episodios de CI, comparados con el grupo placebo. El nivel de

entrada al estudio de las HDL fue un determinante del alcance de la reducción de la CI.

El **Estudio Cooperativo de la Organización Mundial de la Salud**<sup>60</sup> consiguió con el clofibrato reducir la incidencia de CI a través del descenso de niveles elevados de CT, pero a cambio del aumento de la mortalidad global, interpretándose esto último como efectos tóxicos a largo plazo del clofibrato.

En el **Coronary Drug Project (CDP)**<sup>61</sup> el grupo tratado con niacina obtuvo un descenso del 10% en las concentraciones de CT, con una disminución del 27% en la incidencia de IM no fatales ES pero sin diferencia en mortalidad por CI.

El **Helsinki Heart Study**<sup>62</sup> fue el primer ensayo que que aportó evidencia de que la elevación de las HDL podía contribuir a la reducción del riesgo de CI. Aunque el gemfibrozilo (fármaco que se utilizó en pacientes dislipémicos libres de CI) descendió también los niveles de CT y TG, el grupo de pacientes más beneficiado fue el que mostró más elevaciones de las HDL.

**Conclusiones:** Los estudios epidemiológicos de observación y los de intervención proporcionan de forma significativa y constante una sólida base para sostener la vinculación entre las LP plasmáticas y la AE, vinculación que es independiente de otros factores. La incidencia de CI está en relación directa con las concentraciones de CT y LDL e inversa con las de HDL, siendo en muchos estudios la HDL un mejor predictor de riesgo que el CT y el LDL. Los estudios de intervención, además, no sólo apoyan la teoría lipídica de la patogénesis de la AE, sino que constituyen la base para sustentar las estrategias de intervención poblacional.

## B. REGRESION DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN HUMANOS

Los modelos animales de ateromatosis deben considerarse como un indicio de la posibilidad de que exista regresión de la ateromatosis en humanos. Estudios como el de Helsinki<sup>62</sup> muestran cómo la intervención farmacológica sobre la hipercolesterolemia reducía los eventos coronarios de un grupo de individuos respecto al grupo control.

La visualización angiográfica es prácticamente el único medio que permite controlar, de forma seriada, in vivo la evolución de las lesiones ateromatosas; sin embargo este método no está exento de dificultades interpretativas. La reciente incorporación del análisis densitométrico computarizado ha permitido introducir una mayor objetividad a las lecturas angiográficas.

En los últimos 25 años, se han publicado al menos medio centenar de estudios que intentan evaluar la evolución de las lesiones ateromatosas.

Es de gran interés las experiencias del grupo de Thompson<sup>63</sup>, utilizando plasmaféresis, o más recientemente LDL aféresis selectiva<sup>64</sup>; estos estudios comprobaron la regresión de lesiones coronarias en pacientes con HF homo y heterocigota.

Sin embargo, otros trabajos muestran que la simple recomendación de medidas conducentes a reducir los FR, también se pueden asociar a un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.

En la mayoría de los estudios se pueden clasificar los pacientes en grupos en los que se observa progresión, otros en los que no hay progresión y finalmente, en los que existe regresión de la ateromatosis. En el estudio del National Heart, Lung and Blood Institute de Estados Unidos (NHLBI tipo II)<sup>65</sup> no hubo diferencias ES entre el grupo tratado con coles-

tiramina y el tratado con placebo, con respecto a la progresión o a la regresión de las lesiones, en pacientes con CI e hipercolesterolemia.

Duffield et al<sup>66</sup> y Nikkila et al<sup>67</sup> concluyeron que las terapias reductoras de lípidos disminuían la frecuencia de la progresión de la AE. En estos estudios la regresión fue raramente observada.

El estudio más contundente, en cuanto al efecto de la intervención energética sobre los parámetros lipídicos en las lesiones coronarias, es el Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)<sup>68</sup>, donde se estudiaron pacientes con by-pass aorto-coronario. Un grupo fue tratado colestipol más ácido nicotínico frente al grupo control sometido sólo a dieta. Se obtuvieron descensos ES del CT, LDL y TG y aumento de las HDL, en el grupo tratado respecto del sometido a dieta. Ello se asoció con regresión de la lesión ateromatosa junto a un enlentecimiento global de la progresión en el grupo tratado.

Los principales ensayos clínicos que han estudiado la regresión de la AE son por orden de su publicación: 1. The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Type II Coronary Intervention Study<sup>65</sup> 2. The Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)<sup>68</sup> 3. The Program of Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH)<sup>69</sup> 4. The Lifestyle Heart Trial<sup>70</sup> 5. The Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)<sup>71</sup> 6. The University of California San Francisco Investigators<sup>72</sup> como parte del Atherosclerosis SCOR Program Project 7. The St. Thomas atherosclerosis Regression Study (STARS)<sup>73</sup> 8. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP)<sup>74</sup> 9. The Heidelberg study<sup>75</sup>.

A pesar de la diversidad de los estudios en cuanto a la presentación clínica, los requisitos en los niveles lipídicos para el ingreso en el

estudio y los métodos para el análisis arteriográfico, los resultados son sorprendentemente consistentes. Todos los estudios demostraron un beneficio del tratamiento, ya por la dieta, dieta suplementada por otros cambios en el estilo de vida, o por drogas que actúan sobre los lípidos. De forma global, en el 8% de los pacientes del grupo control se consideró que se había producido regresión durante el período de estudio. Por el contrario, aproximadamente un cuarto de los pacientes tratados presentaron regresión<sup>76</sup>.

El tratamiento hipolipemiente puede estabilizar la AE frenando su progresión, disminuyendo la incidencia de accidentes cardiovasculares e incluso, en algunos casos, haciendo regresar las lesiones. El grado de regresión de las lesiones o de falta de progresión es relativamente pequeño y no guarda proporción con la clara mejoría obtenida en el pronóstico de los pacientes, indicando que la normalización del perfil lipídico probablemente conllevaría asociada la disminución de las complicaciones de la placa de ateroma al prevenir su fisuración, fragmentación o ulceración. Estos pequeños cambios observados en estos estudios de regresión, en el diámetro intraluminal de los vasos, podrían ser un marcador de los cambios efectuados en las placas pequeñas, ricas en lípidos, que aunque suelen pasar inadvertidas en los estudios angiográficos, juegan un papel importante en la fisiopatología de los accidentes coronarios agudos<sup>77</sup>.

La mayoría de los eventos clínicos proceden de lesiones ligeras o moderadas que bruscamente sufren un proceso destructivo. El proceso de fisura de la placa, que conduce a la destrucción de la placa y a la trombosis (desencadenantes de la mayoría de los episodios coronarios clínicos), es precedida por una gran acumulación de lípidos en el core de la placa y por macrófagos cargados de una alta densidad de lípidos en su delgada capa

fibrosa. Las lesiones con estas características constituyen sólo el 10-20% del total de las lesiones pero ocasionan el 80-90% de los episodios clínicos agudos. En el marco experimental, la normalización de un perfil lipídico aterogénico, fundamentalmente disminuye el número de macrófagos de la íntima cargados de lípidos ( células espumosas) y reduce el colesterol del pool lipídico de la región core. En el marco clínico, virtualmente detiene la progresión de las lesiones leves y moderadas a eventos clínicos.

Estos datos apoyan la hipótesis de que la terapia hipolipemiente produce regresión de un subgrupo pequeño pero peligroso de placas. Por tanto, estas lesiones son realmente estabilizadas y la tasa de episodios clínicos por consiguiente disminuida<sup>76</sup>. Los mejores resultados se han obtenido cuando, además de disminuir las cifras de CT y de LDL, se han aumentado de forma significativa los niveles plasmáticos de HDL. Distintos autores consideran que si bien las LDL son de importancia capital para entender la progresión de las lesiones, las HDL serían de mayor trascendencia para entender su regresión.

Los antagonistas del calcio parecen retrasar el desarrollo de lesiones en animales sometidos a una alimentación con un alto contenido de colesterol<sup>78</sup>.

Este efecto, obtenido en condiciones experimentales, se logra sin que se produzca ningún cambio en los niveles plasmáticos de las LP<sup>78</sup>, aunque se desconoce el mecanismo exacto. Entre los estudios más importantes figuran el International Nifedipine Trial on Antiatherosclerosis Therapy (INTAC)<sup>79</sup>. Los resultados mostraron que el nifedipino no modificó la evolución de las lesiones ya establecidas, pero sí disminuyó la aparición de nuevas lesiones.

Está por concretar el papel de los antioxidantes en la regresión de la AE.

## ESTRUCTURA Y COMPOSICION DE LAS LIPOPROTEINAS

Muchos investigadores han centrado sus estudios durante los últimos años en el conocimiento de la estructura y metabolismo de las LP plasmáticas, principalmente por su relación con el proceso arteriosclerótico.

Las LP son complejos macromoleculares constituidos por lípidos y proteínas (apoproteínas ó apolipoproteínas). En la regulación del metabolismo lipoproteico están implicados cuatro grupos de proteínas:

1. **apolipoproteínas (apo)** (A-I, A-II, B, C-I, C-II, C-III y E, que son las mejor conocidas)
2. **enzimas** (lipoproteinlipasa, lipasa hepática y lecitina-colesterol aciltransferasa).
3. **proteínas de transferencia de lípidos** (ésteres de colesterol y fosfolípidos)
4. **receptores celulares** (receptor de apo B-100,E, receptor de apo E y de recolección, etc..).

Ninguno de los lípidos plasmáticos pueden ser disueltos en el plasma, de ahí que, a excepción de los ácidos grasos libres, circulen en complejos macromoleculares (LP). Según la densidad específica (que depende del tamaño y del contenido proteico), se distinguen las siguientes clases de LP:

1. Quilomicrones (densidad inferior a 0,95 Kg/l)
2. **VLDL** (very low density lipoprotein) LP de muy baja densidad (densidad entre 0,95 y 1,006 kg/l)
3. **IDL** (intermediate density lipoprotein) LP de densidad intermedia (densidad entre 1,006 y 1,019 kg/l).
4. **LDL** (low density lipoprotein) LP de baja densidad (densidad entre 1,019 y 1,063 kg/l).

5. **HDL** (high density lipoprotein) LP de alta densidad, que se pueden separar en dos subfracciones: **HDL<sub>2</sub>** (densidad entre 1,063 y 1,125 kg/l) y **HDL<sub>3</sub>** (densidad entre 1,125 y 1,210 kg/l).

Cuanto mayor es el tamaño de las partículas más elevado es el contenido en lípidos, lo que condiciona a su vez una disminución de la densidad.

Es interesante remarcar la heterogeneidad de las **HDL**. Mientras que con la ultracentrifugación clásica se obtienen las subfracciones **HDL<sub>2</sub>** y **HDL<sub>3</sub>**, por otros métodos de ultracentrifugación se han separado dentro de las **HDL<sub>2</sub>** las **HDL<sub>2a</sub>** y **HDL<sub>2b</sub>**. Además mediante cromatografía de afinidad en columna de heparina-Sepharose se separan dos subclases metabólicamente distintas de **HDL**: **HDL** sin **apo E** y **HDL** con **apo E**, y la llamada lipoproteína (a) **Lp (a)**, que es un complejo resultante del enlace covalente de una glucoproteína: **apo a**, con la **apo B-100**.

Las LP plasmáticas adoptan una forma esferoidal (excepto las **HDL** nacientes que adquieren una forma discoidal). Las partículas lipoproteicas están configuradas por un núcleo, de tamaño variable y distinto en cada tipo de LP, rodeado de una capa periférica cuyo grosor es prácticamente constante e idéntico para cada tipo de LP. En el núcleo se sitúan los lípidos más hidrofóbicos (apolares): **TG** y ésteres de colesterol libres, que se encuentran dispersos. La parte periférica está bastante bien estructurada, y formada por fosfolípidos y colesterol no esterificado junto a una gran variedad de **apo**. Los fosfolípidos se disponen formando una capa lipídica con los grupos polares dirigidos hacia la superficie de la partícula, en contacto con el medio acuoso que le rodea. Entre las moléculas de fosfolípidos se halla una cierta proporción de colesterol no esterificado.

Las **apo** constituyen la fracción proteica de las LP y son sintetizadas

Las **apo** constituyen la fracción proteica de las **LP** y son sintetizadas en el hígado y en el intestino<sup>80</sup>. Se han aislado 12 **apo** que se distribuyen desigualmente entre las diversas **LP**. Se conoce la secuencia de aminoácidos de las **apo A-I, A-II, A-IV, B, C-I, C-II, C-III** y **E**. Las principales funciones de las **apo** son:

1. Fijación de lípidos y mantenimiento de la estructura lipoproteica.
2. Activación ó inhibición de las enzimas claves que regulan el metabolismo lipoproteico en el torrente circulatorio.
3. Mediación de la interacción de ciertas **LP** con receptores específicos de la superficie celular.

La distribución de los lípidos en las diversas **LP** es la siguiente: los **TG** se encuentran fundamentalmente en los quilomicrones y **VLDL** (lipoproteínas ricas en **TG**), mientras que el colesterol y sus ésteres predominan en las **LDL** y **HDL**. En ayunas los quilomicrones no se hallan presentes en el plasma, razón por la cual la mayoría de los **TG** en ayunas se localizan en la **VLDL**.

## **METABOLISMO LIPOPROTEICO**

Las principales direcciones en que tiene lugar el transporte de lípidos en el organismo son las siguientes:

### **1. ABSORCION DE GRASAS<sup>81</sup>**

Las grasas de la dieta, constituidas fundamentalmente por TG, colesterol (sobre todo no esterificado) y fosfolípidos, llegan al duodeno donde al mezclarse con la secreción biliar forman micelas, en cuyo interior se sitúan los lípidos no polares (TG y ésteres de colesterol). Las micelas son la forma más adecuada para la acción de los enzimas. Las sustancias resultantes pasan por difusión al interior de las células de la mucosa intestinal.

### **2. METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES<sup>81</sup>**

Los ácidos grasos y el colesterol procedentes de la dieta, una vez en el interior de las células de la mucosa intestinal son reesterificados para formar TG y ésteres de colesterol. Estos lípidos no polares son englobados por una capa monomolecular integrada por diversas apo (apo B-48, apo A-I, apo A-II y Apo A-IV) y lípidos polares (fosfolípidos y colesterol), sintetizados por las propias células. El resultado es la partícula que se conoce como quilomicron naciente, que pasa al conducto torácico, y desde aquí a la circulación general. En éste recorrido los quilomicrones adquieren apo adicionales (sobre todo Apo E y diversas Apo C) procedentes de las HDL, se convierten así en quilomicrones maduros, habiendo adquirido la Apo C-II, necesaria para que sobre ellos actúe la lipoproteínlipasa produciendo una rápida hidrólisis de los TG y transfiriendo los lípidos de la superficie y las apo C y A a las HDL, formándose partículas conocidas como quilomicrones residuales ó remanentes de quilomicrones, ricos en colesterol esterificado

y Apo E, no degradables (al perder la apoC-II) por la lipoproteínlipasa. Estos quilomicrones residuales (que contienen apo E y apo B-48) se incorporan al hígado a través de receptores específicos (receptores de apo E) que no reconocen las LDL e IDL (que contienen apo B-100)<sup>82</sup>. De ésta manera, la mayor parte del colesterol procedente de la dieta, llega hasta el hígado y se incorpora en el reservorio hepático de colesterol, interviniendo en la regulación del mismo. Mientras tanto, los ácidos grasos libres de los TG han sido liberados en tejido muscular para su consumo, ó en tejido adiposo para su almacenamiento<sup>81</sup>.

### 3. METABOLISMO DE LAS VLDL<sup>81</sup>

Los ácidos grasos libres, además de proceder de la dieta, pueden ser sintetizados por el organismo, principalmente en el hígado. Los ácidos grasos libres del plasma son incorporados constantemente por el hígado en razón directa a la concentración plasmática. Estos ácidos grasos libres, junto con los sintetizados en el hígado, alimentan el pool intrahepático de ácidos grasos. Cuando la cantidad de ácidos grasos del hígado excede las necesidades energéticas (vía oxidativa) se esterifican en su mayor parte en forma de TG, que son secretados a la circulación, vehiculizados por las VLDL<sup>80</sup>.

Para la secreción de las VLDL es necesaria la presencia de la apo B-100, apo C-II, apo C-III y apo E, es la VLDL naciente<sup>83</sup>. Una vez que la VLDL se ha secretado, debe transformarse para convertirse en un sustrato adecuado para la lipoproteínlipasa, y para ello interviene las HDL que aportan la apo C necesaria para que la VLDL sea degradable y además contribuye a la esterificación del colesterol de la partícula. Durante su degradación por

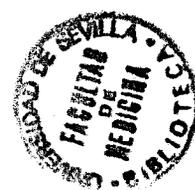
la lipoproteínlipasa, la **VLDL** pierde rápidamente apo C-II que actúa como cofactor de la lipoproteínlipasa, por lo que dejan de ser objeto de hidrólisis por esta enzima, y se transforma en partículas remanentes ó residuales de **VLDL** que reciben el nombre de **IDL**.

Las partículas de **VLDL** no son reconocidas por el receptor apo B100,<sup>E84</sup>; aunque poseen apo B100, la apo E presente en la partícula impide la expresión de los determinantes de unión a los receptores de la apo B100,<sup>E85</sup>.

#### 4. METABOLISMO DE LAS **VLDL**<sup>81</sup>

Las **IDL** tienen dos vías metabólicas distintas, ser catabolizadas por el hígado previa internalización en el hepatocito, tras interactuar con los receptores de apo B 100,E y receptor de apo E hepático, ó bien, convertirse en **LDL** por acción de la lipasa hepática.

Las **IDL** por acción de la lipasa hepática pierde su contenido en TG y sus apo E y C, convirtiéndose en una LP: **LDL**, que contiene principalmente ésteres de colesterol y apo B-100 como casi exclusiva apo. La **LDL** se distribuye por todo el organismo y puede ser captada por la mayoría de las células extrahepáticas por los receptores apo-B-100,E. La fijación de las partículas de **LDL** al correspondiente receptor es seguida de endocitosis y catabolismo lisosómico de sus componentes. El receptor de **LDL** es resistente a este catabolismo y es reciclado. La apo B-100 de la **LDL** es degradada a aminoácidos, mientras los ésteres de colesterol de la partícula son hidrolizados liberándose colesterol no esterificado, el cual se integra en el reservorio celular de colesterol destinado a los sistemas de síntesis en los que el colesterol actúa como sustrato (esteroides) y a la síntesis de membranas celulares. Cuando el reservorio intracelular de colesterol aumenta, éste inhibe su crecimiento por diversos mecanismos:



1. Activación del enzima AcilCoA Colesterol Acil Transferasa, mediante el cual el exceso de colesterol es transformado a la forma de ésteres de colesterol.
2. Supresión de la actividad HMG CoA reductasa. Este es el enzima regulador de la síntesis de colesterol, y por tanto su supresión anula la síntesis de colesterol por la célula.
3. Supresión de la síntesis del receptor de LDL.

Esta es una vía de catabolización de las LDL denominada receptor-dependiente, y supone un 70% del catabolismo de las LDL, el 30% restante se reparte entre la vía scavenger presente en los macrófagos y una vía no receptor-dependiente por métodos físicos.

## 5. METABOLISMO DE LAS HDL. TRANSPORTE REVERSO DE COLESTEROL<sup>81</sup>

Hasta ahora se ha analizado el aporte de colesterol al organismo, ya sea a través de la dieta (quilomicrones), ya sea a través de la síntesis hepática (VLDL y LDL). La eliminación efectiva del exceso de colesterol del organismo es un proceso fundamentalmente hepático. Para ello debe existir un transporte en sentido contrario, esto es, desde los tejidos hacia el hígado. La partícula que realiza tal función es la HDL.

La HDL es sintetizada como una partícula discoidal rica en proteínas, fosfolípidos y colesterol no esterificado. Las principales proteínas presentes en ésta partícula naciente (HDL<sub>n</sub>) son apo AI, apo II, apo C y apo E. La HDL<sub>n</sub> es un buen sustrato para la Lecitina Colesterol Acil Transferasa, y a su vez un buen aceptor para el colesterol de la membrana celular. Esta enzima esterifica el colesterol de las HDL<sub>n</sub>, y este colesterol

esterificado puede ser transferido a otra LP, o bien integrarse en el núcleo no polar de la propia partícula de la HDL. De esta manera, la HDL a medida que va captando el exceso de colesterol de la membrana celular (HDL<sub>n</sub> y HDL<sub>3</sub>) y del interior de las células (receptor dependiente, fundamentalmente HDL<sub>3</sub>) e interviene en el metabolismo de las LP ricas en TG (VLDL y TG) va integrando ésteres de colesterol en su núcleo no polar, aumentando su volumen, haciéndose esférica y disminuyendo su densidad. Durante este proceso, la HDL va recibiendo sucesivamente los nombres de HDL<sub>n</sub>, HDL<sub>3</sub>, HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>1</sub>, en virtud de su progresiva disminución de densidad<sup>86</sup>. Las HDL participan de forma muy activa en el metabolismo de las LP ricas en TG, cediéndoles apo C y E para favorecer su catabolismo, recuperándolas cuando estas LP pierden su contenido en TG durante la lipólisis. De esta manera, las alteraciones en el metabolismo de las HDL influyen en el metabolismo de las LP ricas en TG y viceversa.

Existen suficientes evidencias para aceptar la existencia de receptores específicos para la HDL<sup>87</sup>, aunque aún no se conozca su estructura.

Tras participar en los procesos metabólicos anteriores, la HDL cargada de colesterol (HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>1</sub>) es eliminada de la circulación por el hígado.

Por tanto, el conjunto del colesterol transportado por las HDL y el transportado por los quilomicrones se concentra en el hígado. Las principales vías por las que el hígado puede utilizar el colesterol son:

1. Síntesis de nuevas moléculas de LP (VLDL y HDL).
2. Síntesis de los componentes de su propia membrana celular.
3. Síntesis de ácidos biliares.

## FACTORES DE RIESGO DE LA ARTERIOSCLEROSIS

Existen múltiples definiciones de los FR de las Enfermedades Cardiovasculares. De manera genérica, un FR en cualquier tipo de patología es aquella característica que predispone a un individuo a padecer dicha patología, o aquel cuya presencia se asocia con una mayor probabilidad de contraer enfermedad en una época posterior<sup>88</sup>.

Empleando un lenguaje epidemiológico, un FR es una variable independiente (causa) que es capaz de modificar una variable dependiente (efecto), pudiendo ser la relación causal directa o indirecta<sup>89</sup>. Se puede definir de forma simple los FR para la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica como aquellas características individuales que predicen la probabilidad de desarrollar una de estas enfermedades, siendo ellas mismas el resultado de interacciones genético-ambientales así como haciendo de variables intermedias en el proceso.

La AE es de origen multifactorial. Los FR de la AE han sido divididos según tengan ó no un efecto directo conocido en el mecanismo de lesión arterial y en el posterior desarrollo y progresión de la misma. Aquellos que tienen un efecto directo sobre la placa de ateroma, son denominados FR Primarios. Los FR secundarios serían aquellos que no actúan directamente sobre el proceso arteriosclerótico, pero son capaces de alterar los FR Primarios.

Los FR primarios son: (1) Anomalías en los niveles plasmáticos de las LP. (2) HTA. (3) Tabaquismo. Los FR secundarios más importantes son: (1) Diabetes Mellitus (DM). (2) Obesidad. (3) Sedentarismo. (4) Factores dietéticos.

## LAS LIPOPROTEINAS COMO FACTOR DE RIESGO EN LA ARTERIOCLEROSIS

Desde la década de los años cuarenta se han publicado numerosos estudios demostrando que en grupos de enfermos con CI el valor medio de la colesterolemia tiende a ser superior al observado en sujetos clínicamente sanos<sup>46,90,91</sup>. Por otra parte, se ha constatado igualmente que existe una correlación positiva entre las concentraciones de colesterolemia y el riesgo coronario<sup>92</sup>. La cifra de colesterolemia posee un valor predictivo de dicho riesgo, de tal forma que los sujetos con colesterolemias superiores a 250 mg/dl muestran una incidencia de CI 20 veces mayor que aquellos con niveles inferiores a 250 mg/dl<sup>92</sup>.

La relación entre la hipercolesterolemia y la aparición de AE coronaria queda explicada por la elevación de las LDL en sangre, y ello se cumple de manera especialmente llamativa en las anomalías genéticas del metabolismo de las LDL, como en la HF, pero también se confirma en los estudios epidemiológicos de poblaciones. Así estudios como el de Framingham, el Pooling Project y el Estudio Israelí<sup>53,54,90</sup> presentan gran similitud en sus resultados: los tres sugieren que la incidencia de CI se mantiene relativamente constante cuando la colesterolemia oscila entre 200 y 220 mg/dl, elevándose progresivamente a partir de estas cifras. Los resultados del MRFIT<sup>57</sup> muestran también una relación curvilínea entre las concentraciones de colesterolemia y la incidencia de muertes por CI. Por tanto, puede afirmarse que la relación entre la colesterolemia y la incidencia de la CI es continua, gráficamente lineal o curvilínea y sin evidencia de que exista una cifra umbral o límite que separe las zonas de bajo riesgo de las de alto riesgo. Hay que destacar que todas las correlaciones entre CT y CI se cumplen igualmente si se consideran las concentraciones séricas de LDL, lo

que evidencia una vez más el poder aterogénico de esta LP.

La lesión del endotelio capilar puede ser de causa química, como consecuencia de una hipercolesterolemia mantenida (niveles altos continuos de LDL)<sup>93,94</sup>. En cerdos con hipercolesterolemia<sup>95</sup>, los monocitos, que se ven frecuentemente en las placas ateromatosas complicadas cargados de lípidos fagocitados, se adhieren y emigran con facilidad a través del endotelio vascular, produciéndose un acúmulo de lípidos a nivel tisular, macrófagos y fibras musculares que favorecen la producción de la placa de ateroma complicada<sup>1</sup>. El aumento de las LDL favorece además la proliferación y migración de las fibras musculares lisas desde la capa media a la íntima.

A partir de los trabajos de Henriksen et al<sup>96</sup>, se ha sugerido que al aumentar la concentración de LDL en el endotelio vascular debido a los altos niveles plasmáticos de dicha LP, esta sufriría un proceso de oxidación, con todas las consecuencias descritas en apartados anteriores.

La intervención de otros FR asociados puede determinar además el acúmulo de LDL subendotelial. Así, la hipoxia crónica (fumadores importantes) conduce a una disminución de la actividad enzimática de los lisosomas, lo que impide la degradación lipídica en las fibras musculares lisas, y posteriormente, por acúmulo excesivo, necrosis celular y depósitos extracelulares de lípidos. La HTA y la DM, mediante lesión mecánica o determinación de anomalías intrínsecas del endotelio respectivamente, aumentan la permeabilidad para los monocitos y la LDL. Finalmente la obesidad, al inducir una resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, músculo liso y tejido adiposo fundamentalmente, determina una hiperinsulinemia compensadora que produce a su vez un aumento de la síntesis endógena de TG y CT y eleva la capacidad de unión de las LDL y VLDL a los

fibroblastos.

Otro aspecto importante del riesgo coronario y los lípidos séricos es el que relaciona los niveles de **CT** y **HDL**. Los resultados del estudio de Framingham<sup>97</sup> demuestran que las **HDL** es un indicador importante, consistente y duradero a lo largo del tiempo del riesgo coronario en ambos sexos y para las edades entre 49 y 82 años. La relación entre **HDL** y riesgo coronario es inversa y a cualquier nivel de **CT**, incluyendo los inferiores a 200 mg/dl. Por tanto hay que considerar la cifra de **HDL** como un **FR** coronario independiente<sup>97</sup>. Según los datos del Estudio de Framingham, el cociente **CT/HDL** (índice aterogénico) es el que mejor expresa el riesgo coronario asociado a las dos variables, siendo deseable que permanezca en valores inferiores a 4,5. Un punto importante puesto de manifiesto en una revisión del estudio israelí<sup>98</sup> es el llamado "nivel umbral" de la **HDL** para valores inferiores a 35 mg/dl. Este nivel no sólo se relaciona con una alta incidencia de **CI**, sino que también representa un mal pronóstico postinfarto, ya que conlleva una alta mortalidad<sup>99</sup>.

Aunque los trabajos en los que se describe una disminución de las **HDL** en los pacientes sobrevivientes de **IM** son muy numerosos<sup>100,101</sup>, existen controversias en cuanto a la importancia que las subfracciones de **HDL<sub>2</sub>** y **HDL<sub>3</sub>** puedan tener como marcadores de alto riesgo de aterosclerosis coronaria. Ballantyne et al<sup>102</sup> hallaron un mayor descenso de los niveles plasmáticos de las **HDL<sub>2</sub>**, pero no de las **HDL<sub>3</sub>**, en los pacientes supervivientes de **IM** al compararlos con los sujetos control. Diehl et al<sup>103</sup> sugieren que tanto la **HDL<sub>2</sub>** como la **HDL<sub>3</sub>** pueden estar inversamente relacionados con un mayor riesgo para la **CI**. Por debajo de los 50 años de edad, el aumento de la concentración de las **LDL** y el descenso de las **HDL** son factores muy

importantes de riesgo coronario. Por encima de esta edad las **LDL** tienen menos valor predictivo que la disminución de las **HDL**<sup>104</sup>.

Desde 1970 diversos estudios clínicos han señalado que la determinación de la concentración plasmática de **apo AI**, **AII** y **B** proporciona un mejor medio de discriminación entre pacientes con **CI** y sujetos controles sanos que los niveles de los lípidos plasmáticos<sup>105,106,107</sup>.

La **apo AI** es el constituyente principal de las **HDL** y supone alrededor del 70% de la proteína de estas partículas, y no se detecta en las otras **LP** que se encuentran en el plasma en ayunas. Las opiniones son divergentes a la hora de establecer si la **apo AI** es un mejor índice de **AE** coronaria que las **HDL** total o la **HDL<sub>2</sub>**; Maciejko et al<sup>108</sup> concluyeron que la **apo AI** es más útil que la **HDL** y la **apo B** para identificar sujetos con **CI**, mientras Miller et al<sup>109</sup> hallaron en la **apo AI** un certero marcador de enfermedad coronaria.

La **apo B**, aunque predomina en las **VLDL**, **LDL**, y quilomicrones, refleja sobre todo la contenida en las **LDL**, siendo prácticamente la única proteína de la **LDL**. La **apo B** ha sido identificada como un marcador significativo de **CI** en varios estudios angiográficos<sup>110,111</sup>. En la serie estudiada por Sniderman et al<sup>110</sup> el mayor contenido en **apo B** de las **LDL** permitió identificar, con un importante grado de confianza, a los sujetos normocolesterolémicos afectados de **AE** coronaria grave. Con anterioridad a este estudio, Avogaro et al<sup>105</sup> habían observado que los pacientes que sobrevivían a un **IM** presentaban valores séricos elevados de **apo B** y descendidos de **apo AI** al compararlos con un grupo control clínicamente sano.

El papel de la hipertrigliceridemia como **FR** cardiovascular es controvertido<sup>112</sup>. A pesar de su asociación en los estudios de análisis

univariado, su relación con la CI deja de existir en el análisis multivariado, cuando se tienen en cuenta otros factores. De forma notable, las HDL y los TG varían de forma recíproca. Recientemente ha habido una tendencia a aceptar la hipertrigliceridemia como FR independiente. Así, datos del estudio Framingham<sup>113</sup> sugieren que la hipertrigliceridemia se correlaciona con la CI en ambos sexos por encima de los 50 años, cuando éstos presentan cifras de HDL inferiores a 40 mg/dl. Cambios que ocurren en el metabolismo lipoproteico posprandial han sido implicados en el proceso arteriosclerótico<sup>114</sup>. Se han encontrado diferencias en la hipertrigliceridemia posprandial de pacientes con CI cuando se comparan con pacientes sin la enfermedad<sup>115</sup>, existiendo un aclaramiento demorado de estas LP en los enfermos.

La Lp (a) ha sido considerada como un FR independiente para el desarrollo de CI<sup>116,117</sup>. A pesar de que la Lp(a) es estructuralmente similar a la LDL, se regulan independientemente, y también tienen una relación independiente en cuanto al riesgo coronario. Así si los niveles de ambas están elevados, el riesgo de CI es notablemente mayor<sup>118</sup>. El mecanismo por el que se relaciona con la AE coronaria no está bien definido, aunque por su similitud estructural al plasminógeno, niveles elevados podrían inhibir la actividad trombolítica<sup>119</sup>. Sus concentraciones plasmáticas están bajo control genético<sup>120</sup>, por lo que se modifican poco con la edad, sexo, tabaco y TA<sup>121</sup> y son relativamente resistentes a fármacos y dietas<sup>116,122</sup>.

## FACTORES GENETICOS Y AMBIENTALES DETERMINANTES DE LA CONCENTRACION PLASMATICA DE LAS LIPOPROTEINAS

Es importante tener en cuenta las influencias genéticas y ambientales a la hora del estudio del parecido de los miembros familiares con respecto a la concentración de las LP<sup>123</sup>. Puesto que algunos miembros familiares están relacionados genéticamente y otros no, y además, todos ellos comparten el mismo ambiente, los estudios familiares brindan una oportunidad para separar las influencias de los factores genéticos de las producidas por los factores ambientales.

La mejor forma de estudiar la influencia de los factores genéticos y ambientales, en los niveles de las LP de grandes grupos de población, es a través de los estudios de familias seleccionadas aleatoriamente. La contribución de ambos factores ha sido muy debatida, y aunque, algunos estudios han encontrado un fuerte componente genético en la agregación familiar de las LP<sup>125</sup>, otros en cambio, indican que esta agregación es resultado, fundamentalmente, de los factores ambientales o "efecto cohabitación"<sup>126,127</sup>.

Los resultados de los estudios que investigan esta cuestión de ambiente versus genética no han sido consistentes en sus resultados, y la contribución relativa de cada factor permanece, por tanto, por determinar de forma precisa.

Brunner et al<sup>128</sup> aportan la evidencia de una fuerte contribución ambiental a la agregación familiar de las LP, en un estudio de padres e hijos israelitas kibbutz, cuyos miembros no comían en familia sino en com-

unas. Encontraron unas correlaciones intrafamiliares poco significativas para el CT.

Los estudios con gemelos apoyan una importante contribución de los factores genéticos en la agregación familiar de las LP<sup>129,130</sup>. Feinleib<sup>130</sup> a partir de los datos del National Heart Institute Twin Study, concluyó que las varianzas entre gemelos para el CT, HDL y LDL fueron significativamente más pequeñas para monocigóticos que para dicigóticos. Puesto que los factores ambientales son compartidos de forma parecida por ambos tipos de gemelos, las diferencias en las varianzas han sido interpretadas como indicativas de influencias genéticas en las LP<sup>129,130</sup>. En un reciente e interesante estudio<sup>131</sup>, los autores investigan en pares de gemelos las influencias genéticas y ambientales sobre las LP, tratando de separarlas mediante la comparación de parejas de gemelos que se crían juntos con parejas de gemelos que se crían por separado, resultando que el ambiente compartido tiene un gran impacto en los niveles de CT, y que la heredabilidad genética de la apo B y TG decrecen con la edad.

Los estudios con esposas han añadido una evidencia adicional al papel de las influencias genéticas<sup>132</sup>. Aunque muy bajas, las correlaciones positivas para el CT no se incrementaban con la mayor duración del matrimonio, es decir, aumentando el período de ambiente compartido.

En el Framingham Offspring Study<sup>124</sup> encontraron una correlación significativa de los niveles de CT entre sujetos adultos y sus padres, medidos a la misma edad, casi 20 años después. Se concluyó que la agregación familiar de LP no es resultado de los factores ambientales compartidos cuyos efectos son sólo transitorios.

En el Princeton School District Population Prevalence Survey<sup>133,134,135</sup>

(1973-1975), se llevó a cabo el estudio de los padres (jóvenes adultos) y sus hijos de 6 a 19 años. Los niveles de LP de los padres explicó una porción, ES, de la varianza en los niveles de los niños<sup>133</sup>. Las LP de las madres estuvieron más exactamente relacionadas a las de sus hijos que las de los padres<sup>133</sup>. Las asociaciones de niveles lipídicos entre miembros que comparten el hogar como hermanastros, hijos adoptivos y padres adoptivos, fueron menores que las observadas en padre-hijo biológico, y entre todos los hermanos<sup>135</sup>.

En el Princeton Family Study<sup>136</sup>, las correlaciones entre hermanos fueron similares a las del estudio anterior. Sin embargo para las HDL la correlación no fue significativa. Estudiaron las asociaciones padres-hijos y hermanos-hermanos durante y después de compartir el ambiente familiar. Para ello evaluaron las asociaciones intrafamiliares de las LP en padres-hijos pediátricos (< 20 años), padres-hijos adultos (> 20 años) entre hijos pediátricos, y entre hijos adultos. Hubo mayores correlaciones para padres e hijos pediátricos comparadas con las de los padres e hijos adultos, para cualquier LP, excepto para las HDL. Todas las correlaciones entre hijos pediátricos y entre hijos adultos fueron significativas, excepto las HDL para estos últimos. Por tanto, sugerían que la magnitud de la asociación, excepto para las HDL, parece durar más tiempo que el período de ambiente compartido.

Los anteriores estudios utilizan la correlación y regresión para el análisis del parecido familiar, que presenta el inconveniente de que el número de hermanos por familia es variable.

La mayoría de los estudios<sup>137,138,139,140</sup> que investigan la heredabilidad genética (Hg) y la heredabilidad cultural (Hc) de las LP en núcleos

familiares utilizan un modelo analítico, que es un caso particular del presentado originalmente por Rao et al<sup>141</sup>. Se trata del análisis path. En este modelo se asume que el ambiente actúa aditivamente, sin interacciones con el genotipo, para producir el fenotipo lipoproteico.

Iselius et al<sup>139</sup> en un estudio sobre 78 familias nucleares suecas, investigaron la Hg y la Hc de las LP. La Hg obtenida fue mayor que en otros estudios con análisis path<sup>142,143</sup>, CT: 0.65, LDL: 0.68, y HDL:0.48, aunque sus errores estándares fueron mayores. En general, la Hg fue menor para las fracciones de los TG (TG Total: 0.36) que para las fracciones del colesterol. En cuanto a la Hc fue en general menor que la Hg y similar a la de los otros estudios<sup>138,142,143</sup> (CT: 0.04, TG: 0.19). Hubo una correlación ambiental marital alta para todas las fracciones del colesterol (CT, LDL y HDL). El análisis de segregación no encontró evidencia de un locus mayor para ninguna de las LP.

El primer estudio familiar<sup>137</sup> que determinó apo y utilizó el análisis path, encontró una alta Hg para CT (0.64) y LDL (0.67), y menor para las HDL (0.42). La Hc fue menos importante que la Hg para todas las variables del colesterol. De acuerdo con los resultados de Rao et al<sup>142</sup>, hubo un significativo efecto ambiental materno en las concentraciones de CT y TG de los hijos, probablemente debido a factores dietéticos y de afinidad. La Hg de los TG fue menor que la de las fracciones del colesterol, pero la Hc fue mayor. La Hg y la Hc de la apo AI y apo AII fueron similares a las de las HDL, y de la misma magnitud que las apo B en niños.

En un análisis path de los estudios publicados sobre el parecido familiar de las LP, Iselius<sup>143</sup> halló para el CT una Hg de 0.5 y una pequeña Hc de 0.07, en concordancia con otros trabajos<sup>137,142,144</sup>, pero no encontró,

como Rao et al<sup>142</sup>, un efecto maternal significativo en los niveles de CT. Para las HDL la Hg fue de 0.37, similar a otros estudios<sup>143</sup>, y una Hc de 0,2, mayor que la Hc del CT (0.03).

Se ha sugerido un importante papel del ambiente común al observarse una mayor correlación del CT entre hermanos que viven juntos que entre hermanos que viven separados, y también mayor, entre esposos que entre primos que viven separados, sin que la duración de la cohabitación afecte a las correlaciones entre esposos<sup>144</sup>.

Rao et al<sup>140</sup> en el Cincinnati Lipid Research Clinic Family Study, constatan que tanto la Hg como la Hc son significativas para cada una de las LP estudiadas. La excepción fue la Hg de los TG, que sin embargo fue significativa en el Honolulu Heart Study<sup>142</sup>. Bajo la hipótesis más parsimoniosa, la Hg de los TG fue 0.194 mientras la de las LDL fue 0.624, siendo la del CT próxima a esta última, y de 0.469 la de las HDL. La mayor Hc fue para los TG: 0.149, siendo muy baja para las LDL y CT.

En resumen, se puede concluir que, en general, tanto factores ambientales como genéticos, contribuyen a la determinación de los niveles plasmáticos de LP. Las correlaciones, para la mayoría de las LP son mayores entre padres e hijos pediátricos que entre padres e hijos adultos. Son bajas entre esposos, y los niveles de LP de las madres son más parecidas a la de los hijos que la de los padres, quizás, por compartir más factores ambientales. En cuanto a la Hg de las LP, los resultados señalan que es mayor para el CT y LDL, menor para los TG, e intermedia para las HDL, mientras que la Hc se presenta de forma inversa, con mayor valor para los TG y menor para CT y LDL.

## ALTERACIONES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN FAMILIARES DE PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA

Numerosos estudios, tanto prospectivos como casos-control, han documentado la agregación familiar de la CI<sup>145,146</sup>, particularmente cuando la enfermedad coronaria se presenta en pacientes jóvenes. Los mecanismos fundamentales de esta agregación familiar son desconocidos.

Ha sido objeto de muchos estudios saber cuánto de esta agregación familiar de la CE puede ser explicada por la agregación familiar de los FR conocidos. Mientras algunos de ellos han observado cifras de CT y TG significativamente mayores en hijos de padres con IM<sup>147,148</sup>, otros en cambio no han encontrado relación de la agregación familiar de la CI con ninguna agregación de FR conocidos<sup>149</sup>. Se está de acuerdo en que la historia familiar de IM es un importante FR para el futuro desarrollo de la CI<sup>145,146,150</sup>. La mayoría de los estudios han sugerido que el papel de la historia familiar en la génesis de la CI es independiente de los FR principales: HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo<sup>149,151,152</sup>. La principal excepción a ello procede de un estudio finlandés, en la región de North Karelia<sup>147</sup>, donde los autores concluyen que la mayor parte de la agregación familiar de la CI está mediada por la agregación familiar de la hiperlipidemia y la HTA.

Kate et al<sup>149</sup> observaron que la agregación familiar de la CI no es enteramente explicada por el agrupamiento familiar de los FR conocidos hasta entonces. Encontraron, entre los familiares de primer grado de pacientes supervivientes de un IAM precoz (con edad inferior a 60 años), un 16% con antecedente de IAM, comparado con un 8.9% de los parientes de sujetos

controles. Mediante métodos estadísticos averiguaron que ni los FR genéticos conocidos ni los FR clásicos predecían la ocurrencia familiar de la CI.

Por un lado, una historia familiar positiva es reconocida como uno de los FR coronarios<sup>150</sup>. Así, el estudio de Colditz et al<sup>153</sup> en 117.156 mujeres de mediana edad, libres de enfermedad coronaria al inicio del estudio, mostró un RR de infarto de 2.8 para aquellas mujeres cuyos padres habían desarrollado CI antes de los 60 años. Patrones similares fueron encontrados en el estudio de Framingham<sup>154</sup>.

Por otra parte, se ha descrito el papel de las LP en el proceso arteriosclerótico, así como un fuerte componente genético en la agregación familiar de las LP<sup>124,125</sup>.

También en la HF, enfermedad de base genética monogénica, la presentación familiar de la CI ocurre en edades muy tempranas de la vida.

Por todo ello, la mayoría de los estudios han intentado explicar la agregación familiar de la CI a través de la agregación familiar de las LP, y han estudiado los niveles de LP en familiares de primer grado de pacientes que han sufrido alguna expresión clínica de la CI de forma precoz. La mayoría de ellos se han centrado en la determinación de las HDL.

Friendlander et al<sup>155</sup> determinaron las LP en niños de 17 años. Un grupo con el antecedente de CI en uno de los padres, otro con padres que sufrieron un IAM durante el estudio y un tercero con familias controles. Llegaron a las siguientes conclusiones:

El CT y las LDL en hijos fueron predictores significativos de la incidencia del primer IAM en padres, lo que fue concordante con otros estudios<sup>147,148</sup>. Observaron un incremento en la agregación del CT y LDL en familias en las que un padre experimentó un IAM durante el estudio. No hubo diferencias

significativas en los niveles de las HDL entre los 3 grupos de niños, lo que sugiere la posibilidad de que el descenso de las HDL puede ocurrir en gran medida durante la etapa de adulto en sujetos que posteriormente van a desarrollar un IAM. Bajo esta hipótesis, estos adultos pueden ser sensibles a factores que producen un descenso en las HDL, actuando principalmente en la etapa adulta más que en la adolescencia. Estos hallazgos son similares a los de un estudio que presentó una diferencia no significativa en las HDL en parientes, menores de 40 años, de pacientes con CI, con respecto al grupo control, mientras en los parientes mayores de 40 años las HDL fueron más bajas, de forma significativa<sup>156</sup>. Sin embargo, los resultados de otros trabajos revelaron que los hijos, y aún más los nietos de pacientes con CI, tienen menores niveles de HDL<sup>157,158</sup>.

Hennekes et al<sup>159</sup> estudiaron los niveles de CT en hijos de hombres que sufrieron un IAM por debajo de los 50 años, comparándolos con los de los hijos de hombres sanos. La media de CT fue mayor en hijos de padres isquémicos que en hijos de padres sanos. Esto es compatible con la hipótesis de que un elevado CT en la infancia ofrece un mecanismo por el que la historia familiar predice la enfermedad coronaria. También encontraron un descenso del CT durante la adolescencia como en algunos estudios de corte transversal<sup>160</sup> y longitudinal<sup>161</sup>, lo que no ocurrió en otros trabajos<sup>162</sup>.

Pometta et al<sup>163</sup>, en un estudio publicado en 1986, descubrieron que los familiares de primer grado de pacientes con IAM del grupo que tenían las HDL más bajas, presentaban de forma similar las HDL, también más bajas, que no pudo ser atribuido a factores ambientales conocidos. Hubo una correlación significativa entre los niveles de HDL y los de sus hijos menores de 20 años, pero no fue significativa con los mayores de 20 años. Esto habla en

favor del papel de los factores ambientales compartidos pero no excluye la influencia genética.

Estos mismos autores<sup>157</sup> hallaron niveles de HDL significativamente menores en parientes, desde 20 a 71 años, de pacientes con CI.

La agregación familiar de la CI pudiera ser parcialmente explicada por un reducido nivel de las HDL. Así, en un estudio<sup>164</sup> de 1044 varones de 40 a 70 años, cuando había una historia familiar de eventos coronarios, la media de los niveles de HDL fue 5 mg/dl menor en casos de CI que en controles. No existió tal diferencia en ausencia de historia familiar de episodios coronarios.

En un trabajo español, Pocoví et al<sup>165</sup> determinaron los niveles de LP en hijos de pacientes con CI antes de los 60 años: Los hijos varones presentaron niveles de CT, apo B y TG significativamente más altos que el grupo control, mientras no se hallaron diferencias en las hijas. Por lo que los hijos varones de enfermos coronarios prematuros muestran un perfil lipídico de mayor riesgo coronario. En el caso de las hijas, sugieren que en el sexo femenino, al menos en la edad premenopáusica, la influencia genética está enmascarada por los bien conocidos efectos hormonales sobre el metabolismo y concentraciones de LP<sup>166</sup>.

No está claro cual de los parámetros lipoproteicos es el mejor predictor en la infancia de la futura AE en una época posterior de la vida, aunque algunos autores han propuestos a las apo<sup>105,107</sup>. En un estudio<sup>167</sup> realizado en hijos varones de pacientes con AE coronaria severa, se observó que presentaban mayores niveles de apo B y de la razón apoB/apo AI que los hijos de pacientes libres de tal patología. El mejor discriminador en los hijos fue la razón apoB/apo AI, apuntando un papel de predicción precoz, no

necesariamente etiológico de las apo. Sniderman et al<sup>110</sup> han señalado que la apo B podría tener, en niños, un papel predictivo precoz. En los padres enfermos, el mejor discriminador fue la razón HDL/LDL, por lo que estas dos LP pueden afectarse a una edad más avanzada. No hubo diferencias lipoproteicas entre las hijas de ambos grupos, que justificaron insinuando que en las mujeres la AE se manifiesta más tardíamente, y su patogénesis puede ser diferente a la de los hombres.

Parecidos resultados se obtuvieron en otro trabajo<sup>168</sup>, donde la apo AI y la apo B fueron los mejores discriminadores, encontrando diferencias significativas en parientes de ambos sexos, con niveles más altos de TG y apo B, y niveles más bajos de HDL y apo AI, en el grupo de familiares de pacientes con CI respecto al grupo control.

Como se ha referido anteriormente es controvertido, el papel de la hipertrigliceridemia como FR cardiovascular. En un estudio reciente<sup>169</sup>, se encontró una prolongada hipertrigliceridemia posprandial, ES, en hijos de pacientes con CI, con respecto a los controles. Aunque la hipertrigliceridemia posprandial puede tener un efecto aterogénico, este efecto puede ser mediado a través de otros mecanismos (remanentes de las VLDL, partículas LDL pequeñas, descenso de los niveles de HDL y una tendencia trombogénica)<sup>170</sup>.

Diversos estudios han investigado la asociación de niveles elevados de Lp (a) con el riesgo familiar de CI<sup>171,172,173</sup>. El primer estudio de esta índole demostró que varones suecos de 40 a 42 años de edad con un progenitor o hermano con CI, tenían niveles más elevados de Lp (a) que los que no presentaban este antecedente familiar<sup>171</sup>.

Una forma distinta de abordar la agregación familiar de la CI y las alteraciones lipoproteicas, de forma conjunta, consistiría en tomar como

referencia a los niños, investigando si sus niveles lipoproteicos estan asociados con la aparición de CI en sus progenitores.

En el Muscatine Study<sup>174</sup>, se establecieron tres grupos de niños escolares según el nivel de CT: el grupo alto, el medio y el bajo. La mortalidad coronaria estuvo incrementada en parientes jóvenes (30 - 59 años) del grupo alto. La mortalidad por ictus fue mayor, aunque no significativamente, en los parientes de más de 60 años en el grupo alto.

Similares resultados se hallaron en escolares de Rochester<sup>175</sup> y en el estudio de Fuenlabrada (Madrid)<sup>176</sup>. En este último, los padres de los niños con CT mayor o igual al percentil 95, tenían una prevalencia de CI casi dos veces mayor que los padres de los niños con CT inferior al percentil 5. También los abuelos tenían una mayor prevalencia de CI. La variable del niño que mayor asociación tuvo con la CI del padre fue la HDL. Los padres de los niños del grupo con las HDL bajas tenían una prevalencia de CI ocho veces mayor que los del grupo con las HDL altas. La ausencia de asociación entre las LP de los niños y la CI de sus familiares del sexo femenino (madres y abuelas), difícil de explicar, también se ha observado en otras poblaciones<sup>177</sup>.

En el trabajo de Freedman et al<sup>178</sup>, aquellos niños cuyos padres habían tenido un IAM tenían menores niveles de apo AI y una menor razón LDL/apo B, junto a una mayor razón apo B/apo AI. Los niños cuyas madres habían tenido un IAM no presentaron descenso en la razón LDL/apo B, aunque tendieron a tener una elevada razón apo B/apo A-I. Las demás LP no aparecieron relacionadas con la CI.

La transmisión familiar de bajos niveles de HDL en familias con agregación de la CI parece estar ausente al nacer, siendo un producto del

ambiente más que de factores genéticos<sup>179,180</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Al comenzar la década de los 90 las enfermedades cardiovasculares siguen constituyendo la primera causa de muerte para el conjunto de los ciudadanos españoles<sup>181</sup>. En 1990, último año para el que se dispone de datos, las enfermedades cardiovasculares causaron el 40.7% de todas las defunciones<sup>182</sup> (Figura 1). Esto supone una tasa bruta de 348 muertos por 100.000 habitantes (319.9 en varones y 375.1 en mujeres).

Del conjunto de enfermedades del aparato circulatorio cabe destacar, en cuanto a la mortalidad que provocan, dos grupos principales. En primer lugar las enfermedades vasculocerebrales (EVC), representando aproximadamente la tercera parte (31.9%) de la mortalidad cardiovascular global; el porcentaje es mayor en las mujeres (34.3%) que en los varones (29%) (Figuras 2 y 3).

En segundo lugar, lo ocupan las enfermedades isquémicas del corazón, que representan una cuarta parte de todas las muertes cardiocirculatorias. Al revés de lo que ocurre en las EVC, las defunciones por enfermedades coronarias predominan en los varones, 32.2% frente al 19.1% en las mujeres.

Las tasas de mortalidad cardiovascular son siempre mayores en los grupos de mayor edad. En las edades medias de la vida (de 40 a 69 años) el cáncer ocupa el primer lugar como causa de muerte, hasta aproximadamente los 70 años de edad en que las enfermedades del aparato circulatorio toman el relevo como primera causa de defunción. Sin embargo en el conjunto de las edades, en ambos sexos, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar como causa de muerte<sup>182,183</sup>.

En cuanto a la distribución de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares entre las distintas comunidades autónomas, en el año 1990,

La mortalidad por CI, ajustada por edad, fue más alta en Canarias, Baleares, Murcia, Comunidad Valenciana y Andalucía, tanto en varones como en mujeres; y menos frecuente en Castilla y León, Madrid, Castilla-La Mancha, Navarra y Aragón<sup>182,183</sup>. Por otra parte, la mortalidad por EVC es más alta en Murcia, Comunidad Valenciana, Andalucía, Extremadura y Castilla-La Mancha, en ambos sexos, y la más baja se da en Madrid, Navarra, País Vasco, Aragón y Canarias<sup>183</sup>. Una publicación reciente<sup>184</sup> presenta la distribución geográfica de la mortalidad por ictus en España entre 1975 y 1986. Lo que más llama la atención de este estudio se encuentra en el marcado gradiente norte-sur y su estabilidad para ambos sexos en todos los grupos de edad medianos y altos.

En el contexto internacional, cuando se comparan las tasas de mortalidad en España con las de países de la Comunidad Económica Europea, se observa que para el total de las enfermedades del aparato circulatorio, y para las enfermedades isquémicas del corazón, España ocupa un lugar privilegiado por situarse en una situación relativamente baja<sup>185,186</sup> (Tabla 1). Sin embargo, en cuanto a la mortalidad por EVC ocupamos una posición intermedia<sup>187</sup> (Tabla 2). España, por tanto, parece que presenta un patrón de muerte coronaria semejante a otros países mediterráneos, claramente inferior al de los países del centro y norte de Europa y Norteamérica. Nuestro país, por el contrario, ocupa una posición media en el contexto de la mortalidad cerebrovascular occidental, al igual que otros países mediterráneos.

Un aspecto muy interesante dentro de la epidemiología cardiovascular, es el estudio de la evolución temporal de la mortalidad cardiovascular. Las tasas de mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio,

estandarizadas por edad, han venido disminuyendo en España a un ritmo anual de 1.5% en varones y del 1.7% en mujeres desde 1968 a 1990. La mayor parte de la caída de la mortalidad cardiovascular total se debe a un descenso medio anual del 3.1% en la mortalidad cerebrovascular desde mediados de los años 70, seguido por la reducción de los decesos coronarios en algo más del 1% anual desde la misma época aproximadamente.

Desde 1987, en los varones empiezan a predominar las enfermedades isquémicas del corazón sobre las vasculocerebrales debido a la mayor caída relativa del riesgo vasculocerebral. En las mujeres la diferencia de las EVC sobre las coronarias también se va acortando, aunque todavía predominan con mucho las primeras.

La mortalidad por ictus ha sido la principal causa de muerte en España durante el período 1901-1986<sup>184</sup>. La Tasa de Mortalidad Estandarizada del ictus en España descendió aproximadamente dos tercios, nivelándose durante el período 1950-1970, volviendo a caer a partir de 1973. Una nueva meseta puede haber empezado en los inicios de los 80. Desde 1950, existe un marcado y continuo descenso de los ictus hemorrágicos y, desde 1973, de los ictus isquémicos. La caída de la mortalidad por ictus desde 1973 precede el amplio uso de los fármacos antihipertensivos.

En un estudio sobre las tendencias internacionales de la mortalidad por ictus<sup>187</sup> en 27 países, en hombres y mujeres de 40 a 69 años durante el período 1970-1985, las tasas de mortalidad por ictus descendió en 21 y 25 países en hombres y mujeres respectivamente. En 23 países el descenso en mujeres fue mayor que en hombres. La tasa de descenso de la mortalidad por ictus fue mayor que la de la CI en aquellos países que experimentaron un descenso de ambas.

El ictus constituye la tercera causa de muerte de Estados Unidos<sup>188</sup>, así como un motivo muy importante de incapacidad. No obstante la mortalidad por ictus ha disminuido de forma constante en este país desde la década de los cuarenta<sup>189</sup>. Aunque el descenso de la mortalidad continúa, la morbilidad permanece constante, e incluso posiblemente ascienda. En otras palabras, lo más probable es que el descenso de la mortalidad por ictus resulte de un aumento en la supervivencia más que de un descenso en la morbilidad. Aunque no se cuestiona que la HTA es el principal FR para el desarrollo del ictus<sup>190,191</sup>, la importancia del tratamiento antihipertensivo en eliminar el de muerte por ictus es todavía cuestionado<sup>192</sup>. En este contexto, Klag et al<sup>193</sup> no encontraron correlación entre el descenso observado en la mortalidad por ictus en USA y el extenso uso del tratamiento antihipertensivo, que contrasta con la ampliamente aceptada opinión que el descenso acelerado de la mortalidad por ictus a mediados de los 60 fue debido a la introducción de nuevos y más eficaces fármacos antihipertensivos<sup>194</sup>.

En España la información sobre la incidencia de EVC procede de registros y encuestas de morbilidad. El único registro poblacional de CI funcionando en España es el desarrollado por el programa MONICA de Cataluña, con información de carácter local<sup>195</sup>. Los estudios de campo<sup>196</sup> han mostrado incidencias más elevadas de EVC que las casuísticas hospitalarias<sup>197</sup>, y posiblemente, la cifra de 250 casos por 100.000 habitantes podría acercarse a la cifra real de nuestro país<sup>198</sup> si la consideramos a nivel de la población general.

Por otra parte, en 1989 las enfermedades cardiovasculares ocasionaron en España 199.700 "años potenciales de vida perdidos" antes de los 65 años de edad. Estas causas sólo son superadas por los tumores malignos, las

causas externas y los accidentes de tráfico<sup>183</sup>.

En cuanto a la prevalencia, existen varios estudios de supervivencia de la CI en España. El realizado en las comarcas de Gerona<sup>199</sup> es el que ha conseguido un seguimiento más prolongado de los enfermos con un primer IAM, en total 10 años. La supervivencia media a lo largo de este período ha sido el 55%.

La frecuencia de los distintos tipos de **AVC** fue recogido en diversos estudios, tanto de tipo prospectivo como retrospectivo<sup>197,200,201</sup> y siempre a nivel hospitalario. Para el global de la población se han dado valores del 70% para los ictus isquémicos no embólicos, 12% para los ictus embólicos, 15% para las hemorragias intracerebrales y 5% para las hemorragias subaracnoideas. Son notables las diferencias existentes entre la población de adultos jóvenes y la población general en cuanto a una mayor incidencia de embolias y de hemorragias intracerebrales en los más jóvenes<sup>198</sup>.

## ENFERMEDADES VASCULOCEREBRALES: CONCEPTO Y TERMINOLOGIA

La terminología de las EVC ha constituido y constituye en la actualidad un serio problema de esta patología. Existen sin duda, como en cualquier rama de la patología humana, algunas imprecisiones en los conceptos y términos utilizados en la clínica neurológica, que obviamente no tienen la exactitud de los datos anatomopatológicos, pero a pesar de ello siguen siendo útiles en el diagnóstico y tratamiento del paciente con Patología Vascul ar Cerebral.

Se puede definir como Enfermedades Vasculocerebrales a todos aquellos trastornos en los que hay un área del encéfalo transitoria o permanentemente afectada por isquemia ó hemorragia, y en las que uno ó más vasos cerebrales son dañados primariamente por un proceso patológico<sup>202</sup>.

El continuo avance tecnológico ha llevado al Comité de Enfermedades Cardiovasculares<sup>202</sup> a elaborar la Classification of Cerebrovascular Diseases III. Atendiendo sólo a la clasificación clínica de estos trastornos, según este comité, se pueden ordenar de la siguiente manera:

**A. Asintomático:** Esta categoría incluye pacientes que no han tenido síntomas cerebrales ó retinianos de enfermedad vascular.

### **B. Disfunción cerebral focal:**

#### **1. AITs (Accidentes Isquémicos Transitorios).**

Son episodios breves de pérdida de función cerebral focal, probablemente debido a isquemia, que normalmente es localizado en aquella zona cerebral suministrada por un sistema vascular (sistema carotídeo derecho o izquierdo o vertebrobasilar) y para los que no se encontrado otra

causa.

Arbitrariamente, por conveniencia, los episodios tienen una recuperación completa de la función neurológica alterada en el curso de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro clínico.

## 2. ICTUS

Es un término genérico para un síndrome clínico que incluye infarto, hemorragia y hemorragia subaracnoidea (HSA). La hemorragia epidural y subdural no son consideradas ordinariamente como ictus.

### a. Perfil temporal.

#### 1. Empeoramiento

#### 2. Mejoramiento

3. Estable. Se refiere a aquellos pacientes que han presentado pequeños cambios en el déficit neurológico durante un período de tiempo que puede ser especificado.

Cuando el ictus tiene una duración superior a 24 horas e inferior a tres semanas se denomina **Déficit Neurológico Isquémico Reversible (DNIR)**.

### b. Tipos de Ictus.

#### 1. Hemorragia cerebral o intracerebral (HIC).

Es la extravasación de sangre en el interior del parénquima encefálico. Constituye el 10% de todos los ictus. La HTA es la principal condición asociada.

2. HSA: Es la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo o leptomeníngeo. Usualmente debido a ruptura de un aneurisma sacular.



**3. Hemorragia intracraneal:** Es secundaria a una malformación arteriovenosa.

**4. Infarto cerebral (IC).**

Categorías clínicas:

El IC puede ser considerado aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Quizás, de un 30 a un 40% de pacientes con IC no pueden ser clasificados fácilmente en uno de estos tipos.

**a) Aterotrombótico (IAT).**

Este tipo de IC ocurre por AE afectando a zonas específicas en las arterias extracraneales y en las principales intracraneales.

Las dos principales razones por las que la AE produce IC, son: 1. La placa de ateroma puede extenderse y comprometer gravemente la luz del vaso, pero más frecuentemente esto ocurre al crearse un trombo. 2. Por embolismo del trombo o fragmentos de la placa (embolia artero-arterial).

**b) Cardioembólico:** Las condiciones cardíacas que pueden producirlo son la fibrilación ó el flutter auricular, continuo o intermitente, IAM reciente, Insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad valvular mitral ó aortica.

**c) Lacunar (IL):** Aunque es un término patológico, es usado comúnmente como categoría clínica para las pequeñas lesiones que resultan del compromiso de las profundas y pequeñas arterias perforantes. El diagnóstico clínico descansa en la imagen cerebral o el cuadro clínico, indicando la lesión anatómica. La imagen cerebral presenta una lesión pequeña (< de 1.5 cm de diámetro) en una localización compatible con el déficit.

El cuadro clínico incluye cuatro entidades: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, paresia crural con ataxia homolateral y disartria con torpeza de mano.

Lesiones mayores, algunas veces llamadas lagunas gigantes, implica múltiples arterias perforantes y puede estar asociada con enfermedad de las grandes arterias cerebrales.

### **C. Demencia Vasular.**

Hay controversia sobre la frecuencia con la que la EVC causa esta demencia. Cuando hay múltiples IC o un gran infarto, la demencia vascular es probablemente la causa, pero no un pequeño infarto. Actualmente se sostiene poco el concepto de demencia asociada a isquemia crónica sin IC.

### **D. Encefalopatía hipertensiva.**

Es actualmente rara, pero se ha de distinguir de la HIC. Este síndrome ocurre principalmente en pacientes con HTA crónica, mal controlada.

## FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD VASCULOCEREBRAL

El análisis de las FR de la EVC, presenta dos circunstancias diferenciales respecto a la CI:

1. En contraste con el elevado número de publicaciones interesadas en el estudio de los FR de la CI, las que relacionan los FR de la AE con EVC<sup>203</sup> son escasas y han aparecido más tardíamente.
2. Mientras que la CI es una entidad nosológicamente bien diferenciada, el término EVC incluye diversas entidades<sup>202</sup> que tienen una base anatómica y fisiopatológica diferente, las cuales poseen FR distintos.

Estos dos hechos constituyen el motivo fundamental de que aún no esté suficientemente aclarado el papel de algunos FR de la AE en la EVC; lo que limita en gran parte las posibilidades de prevención de esta enfermedad, caracterizada por ser una de las tres principales causas de muerte y la primera de incapacidad en los países industrializados<sup>204</sup>.

Los FR de la EVC son muy numerosos y variados. Algunos son genéticos y es prácticamente imposible influir sobre ellos, otros son de origen ambiental y son más fácilmente prevenibles, los hay que son consecuencia de estilos personales de vida y podrían ser controlables, y finalmente, existen FR que son, como la HTA<sup>205</sup>, una combinación de factores genéticos y ambientales y pueden ser controlados.

### EDAD

La edad es el más importante y significativo FR independiente en los casos de muerte asociada a ECV<sup>206</sup>. A partir de los 45 años, el riesgo de sufrir un episodio de EVC se va duplicando en cada quinquenio. El incremento de la edad se ha mostrado además, como un elemento potenciador de la génesis de determinadas manifestaciones clínicas de la EVC; así, hay autores<sup>207</sup> que afirman que el IC es más frecuente que la HIC en los sujetos mayores. La edad puede suponer incluso un factor protector para

alguna manifestación clínica de la ECV, tal como la HSA, que predomina casi exclusivamente en individuos jóvenes.

Existe una clara asociación entre el aumento de la edad con la aparición de determinadas enfermedades (HTA, DM y Dislipemias) que son por sí mismas FR de la ECV.

## SEXO

La relación entre la tasa de mortalidad de hombres y la de mujeres para las ECV, a lo largo del período de vida adulta, muestra un pico durante las décadas tercera y cuarta superior a 5:1. Posteriormente esta relación disminuye de un modo progresivo hasta estar ligeramente por encima de la unidad después de los 85 años<sup>208</sup>.

Presumiblemente, la secreción de hormonas sexuales, es un determinante importante de la "protección cardiovascular" de las mujeres, probablemente desigualdades en el estatus de hormonas sexuales entre hombres y mujeres pueden determinar diferencias en el metabolismo de las LP, que serían las últimas responsables de la menor incidencia de ECV y mayor longevidad de las mujeres<sup>209</sup>.

## FACTORES GENETICOS Y FAMILIARES

Diversos estudios señalan que los ictus ocurren más frecuentemente entre los familiares de primer grado de pacientes con ictus que en la población general, considerando la historia familiar de ictus un marcador de riesgo para la ECV<sup>145,210,211</sup>. Hay trabajos<sup>212</sup> que presentan una agregación de múltiples FR para la EVC en familiares de primer grado de pacientes con IC. Esta por determinar cuanto de esta agregación familiar del ictus puede ser explicada por la presentación familiar de sus FR. Por otro lado, se ha encontrado una tasa de concordancia de ictus aumentada entre gemelos monocigóticos comparados con dizigóticos, lo que sugiere un importante componente genético<sup>213</sup>.

## HIPERTENSION ARTERIAL

Está fuera de duda que la HTA es el más importante FR modificable de la EVC considerada en su conjunto<sup>214</sup>. En todas las áreas geográficas en las que se han realizado estudios, se ha podido demostrar que la HTA sistólica, diastólica y sisto/diastólica, son FR para las diferentes formas clínicas de la EVC<sup>205</sup>. El riesgo de EVC aumenta de forma exponencial al incrementarse la presión arterial diastólica entre 70 y 110 mm de Hg<sup>215</sup>. Cuanto más importante y severa sea la HTA mayor es la morbi-mortalidad por EVC<sup>203,206</sup>.

Está demostrado que el control de la HTA diastólica y sistodiastólica reduce claramente la incidencia de EVC<sup>205,216</sup> y que el tratamiento de la HTA sistólica aislada en personas de 60 años ó más, disminuye la incidencia de EVC<sup>216</sup>.

## CARDIOPATIAS

Las cardiopatías son uno de los principales FR de la EVC, fundamentalmente para las formas isquémicas<sup>205,217</sup>.

En el estudio de Framingham<sup>218</sup>, los individuos con CI, insuficiencia cardiaca crónica, hipertrofia ventricular izquierda (electrocardiográfica) y/o cardiomegalia radiológica, tenían un riesgo de EVC significativamente aumentado.

La fibrilación auricular es un potente marcador de aumento de riesgo para la EVC, incluso en ausencia de cardiopatía reumática<sup>218,219</sup>, sobre todo para las formas embólicas<sup>217</sup>.

El IM es la principal causa de defunción de los pacientes que ya han sufrido alguna manifestación clínica de la EVC<sup>220</sup>.

## DIABETES MELLITUS

El papel de la **DM** está firmemente demostrado en la **EVC** isquémica pero no en la hemorrágica<sup>205,221,222</sup>. La **DM** es un **FR** para la **EVC** isquémica cuando se trata de una enfermedad de "gran vaso", pero se cuestiona su papel en la enfermedad de "pequeño vaso"<sup>205</sup>. Tiene un papel importante en los **IL**<sup>223</sup>.

No está definitivamente aclarado que la intolerancia hidrocarbonada incremente el riesgo de **EVC**, existiendo estudios a favor<sup>221</sup> y en contra<sup>203</sup>.

## ACCIDENTES ISQUEMICOS TRANSITORIOS

Los **AIT** constituyen simultáneamente una entidad clínicamente bien definida dentro de la **EVC**<sup>202</sup> y al mismo tiempo son un **FR** para la misma<sup>205,217</sup>. El **RR** de **AVC** entre los individuos que han sufrido un **AIT** puede llegar a ser 13 veces mayor que en aquéllos sin dicho antecedente<sup>224</sup>. Un **AVC** previo constituye un **FR** de mayor importancia que un **AIT**<sup>205</sup>.

## SOPLO CERVICAL ASINTOMATICO

El soplo cervical suele ser sinónimo de **AE** de arterias cerebrales extracraneales<sup>225</sup>, pero su importancia pronóstica es discutida.

Actualmente se tiende a considerar al soplo cervical asintomático, más como un signo de **AE** generalizada que como marcador específico de una aterosclerosis de las arterias cerebrales extracraneales; si bien, puede ser utilizado para identificar grupos de población con mayor riesgo de sufrir patología a dicho nivel<sup>226</sup>.

## TABACO

Existen evidencias de que el consumo de cigarrillos es un importante **FR** para la **EVC**, sobre todo en sus formas isquémicas<sup>05</sup>.

En los varones el tabaquismo se ha valorado como un **FR** de la **EVC** en sus formas isquémicas y hemorrágicas<sup>227</sup>; sin embargo, no es tan claro

su comportamiento en las mujeres<sup>228</sup>. Hay también importantes estudios que no encuentran que el tabaquismo sea un FR para la EVC<sup>203</sup>.

## DIETA Y ALCOHOL

Aparte del papel que puede desempeñar una dieta rica en grasa saturadas como FR de las ECV en general y del IAT en particular, son muchos los estudios que han encontrado un papel protector de las frutas y verduras<sup>229</sup> en el desarrollo de ictus. Se han barajado muchos mecanismos, siendo los más aceptados aquéllos que se fundamentan en su rico contenido en potasio<sup>230</sup> en vitaminas antioxidantes (C,E y Beta-caroteno)<sup>231</sup>. Otra hipótesis se basa en la función que puede desempeñar su alto contenido en folato sérico, ya que estudios recientes relacionan los niveles de homocisteína con el riesgo de ictus y CI, y el folato dietético es un determinante de los niveles de homocisteína plasmática<sup>232</sup>.

Aunque existen evidencias que sugieren que el consumo agudo de alcohol y el etilismo crónico puede comportarse como FR para la EVC, este hecho no está definitivamente establecido, y no existen datos que demuestren que el consumo ocasional y/o leve -moderado de alcohol constituya un FR para la EVC<sup>205</sup>.

Se ha referido una relación positiva entre la ingesta moderada y el RR de AVC hemorrágico; sin embargo, permanece sin aclarar el papel de alcohol como FR de la EVC isquémica<sup>217</sup>.

## FACTORES HEMATOLOGICOS

El FB es una proteína reactante de la fase aguda y un factor de coagulación. El FB y los productos de degradación proteolítica han sido considerados como FR cardiovascular a partir de las observaciones de anatomía patológica<sup>233</sup>.

El FB contribuye a la formación y crecimiento de la placa de ateroma por diversos mecanismos, y además, posee un efecto aterogénico

directo al producir un engrosamiento de la íntima por estímulo de las CML desde la capa media a la íntima<sup>233</sup>.

Entre las evidencias epidemiológicas, los estudios prospectivos han demostrado que el nivel de FB es un predictor de riesgo para el ictus<sup>234,235</sup>. En un reciente metanálisis de 6 estudios prospectivos<sup>236</sup> se correlacionó el nivel de FB plasmático con la subsiguiente incidencia de IM, ictus y arteriopatía obstructiva periférica.

Entre las evidencias clínicas se encuentran los incrementos de los niveles de FB en el IAM<sup>237</sup>, ictus<sup>238</sup> y enfermedad arterial obstructiva<sup>239</sup>, que puede valorarse como una respuesta de la fase aguda, sin embargo, también se puede considerar como un predictor del pronóstico en la evolución de las ECV, y así, los niveles de FB fueron significativamente mayores en los pacientes que tuvieron un segundo episodio de ictus en los 2 años siguientes al primer episodio<sup>240</sup>.

Los niveles de riesgo para el FB plasmático no han sido aún formalmente definidos. Al igual que ocurre con el CT, el riesgo aumenta en el intervalo de valores, incluso dentro de los límites considerados como "fisiológicos". Por encima de los 300 mg/dl existe un claro aumento en la incidencia de episodios de ECV; las cifras superiores a 400 mg/dl conllevan un alto riesgo<sup>241</sup>.

Existen una serie de determinantes de los niveles de FB<sup>236</sup>. Asociados con un incremento se encuentran la edad, la raza blanca, el tabaquismo (el más potente), el tamaño corporal, la diabetes mellitus, la LDL, la Lp (a), el recuento leucocitario, la menopausia y los anticonceptivos orales. Asociados con un descenso están la ingesta moderada de alcohol, el ejercicio físico y las HDL.

Por otra parte, resultados del estudio Framingham<sup>218</sup> han llamado la atención sobre la relación de valores elevados de hemoglobina y

hematocrito con un incremento de riesgo para el IC.

## **OBESIDAD**

Su papel como FR de la EVC es actualmente desconocido, aunque puede actuar como FR secundario a través de su relación con la resistencia insulínica,

dislipemias e HTA.

Welin et al<sup>242</sup> encontraron que el incremento de la relación perímetro abdominal/Perímetro cadera constituía un FR de la EVC, ello caracteriza a la obesidad central ó androide, que es la que suelen desarrollar las mujeres menopáusicas con aumento del riesgo cardiovascular.

## **ANTICONCEPTIVOS ORALES Y FACTORES HORMONALES**

Diferentes estudios han concluido que la toma de anticonceptivos orales está asociada con un incremento de riesgo para la EVC isquémica y hemorrágica<sup>243</sup>. Muchos de estos AVC se producen en mujeres de más de 35 años, fumadoras y que tienen además otros FR como la HTA<sup>217</sup>.

## **LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS**

El CT no ha sido generalmente considerado como FR para el ictus<sup>244</sup>, sin embargo diversos estudios han puesto en duda tal opinión sugiriendo que los lípidos pueden intervenir de una manera similar a como lo hacen en la CI<sup>245,246</sup>.

Por cuanto se refiere a los estudios de prevalencia, no hay trabajos publicados sobre la relación entre ictus y CT, entre países. Por otra parte, existen pocos estudios dentro del mismo país, sin que hayan encontrado una correlación significativa<sup>247</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este tipo de estudios puede omitir fácilmente una asociación real a menos que las diferencias en tasas de ictus entre las regiones

sean grandes, y además, las correlaciones entre poblaciones sólo revelarían causas importantes de enfermedad y el CT no parece que sea una causa importante de ictus.

Los estudios Casos-control han generado resultados negativos en el estudio de la relación del CT con la EVC<sup>248,249</sup>. Aunque hay que tener en cuenta que estos estudios tienden a subestimar una posible asociación debido a que el CT desciende rápida y profundamente en el período, indefinido en el tiempo, que sigue al ictus<sup>250</sup>.

Los estudios prospectivos son los que más han apoyado el papel etiológico del CT en el ictus, debido a que están menos sujetos a los sesgos sistemáticos que los anteriores estudios. Una búsqueda informática de la literatura reunió a todos los estudios prospectivos<sup>251</sup>. Muchos de ellos tuvieron escaso número de ictus para el análisis, y aunque la mayoría encontraron un riesgo mayor de ictus con niveles altos de CT, ésta asociación fue ES en pocos. Otro inconveniente de la mayoría, sino de todos, los estudios prospectivos es la incapacidad de distinguir de forma fiable entre el ictus isquémico y el hemorrágico. Esto podría producir una dilución de la asociación como ocurrió en el estudio MRFIT<sup>245</sup>, que encontró una asociación ES entre CT e ictus isquémico, pero la asociación entre CT y todos los ictus no fue ES.

Los AIT pueden ser un buen sustituto del ictus isquémico como modelo etiológico, al representar un extremo del espectro del ictus. En concreto, pueden representar un modelo de isquemia cerebral más homogéneo patológicamente que la categoría "todos los ictus". Por otro lado, los probables descensos del CT, después de un episodio, y los cambios dietéticos, son probablemente, menos pronunciados en los AIT que en los ictus, así como la pérdida de casos plantean menos problemas en estudios de corte transversal con AIT. En un reciente y extenso estudio Casos-con-

tro] <sup>246</sup> los AIT se asociaron de forma significativa con niveles altos de CT, lo mismo ocurrió en un estudio prospectivo <sup>252</sup>, pero el ajuste por posibles factores de confusión llevó a la pérdida de la significación estadística.

En una revisión <sup>253</sup> de 26 estudios que tratan de la posible relación entre LP y EVC, se concluye que tal relación existe y que es más fuerte en individuos viejos que en jóvenes. De los estudios revisados, sólo dos <sup>254,255</sup> de los diez estudios de corte transversal/correlación, y uno de los cuatro prospectivos <sup>256</sup> no encontraron asociación entre LP y EVC. En cambio, todos los estudios Casos-control observaron dicha relación. Qizilbash et al <sup>251</sup>, después de realizar una revisión y metanálisis de una serie de estudios prospectivos, afirman que el CT es un FR para el ictus isquémico.

En el Copenhagen City Heart Study <sup>257</sup>, reciente estudio prospectivo, sólo concentraciones relativamente altas de CT fueron asociadas con incremento del riesgo significativo de ictus isquémico (CT > 307 mg/dl). Los TG presentaron una fuerte asociación, y las HDL también estuvieron asociadas, aunque de forma negativa. En el estudio de Framingham <sup>258</sup>, se encontró una asociación positiva y significativa con el infarto cerebral, pero sólo para hombres de 50 a 59 años y concentraciones superiores a 240 mg/dl. En un estudio español de Casos-control <sup>259</sup> observaron los mismos resultados.

La relación de los TG con la EVC, al igual que sucede con la CI, no está nada clara. Muchos estudios no encontraron ningún tipo de asociación <sup>260,261,262</sup>, otros en cambio, sí hallaron una asociación positiva <sup>246,259</sup>.

En cuanto a las HDL, diversos estudios Casos-control han encontrado una asociación negativa con el riesgo de ictus <sup>259,246,261,263,264</sup>, y

pocos no hallaron ningún tipo de asociación<sup>262</sup>. En el estudio prospectivo de Framingham ocurrió esto último<sup>258</sup>.

Evidencia a favor del papel etiológico del colesterol en la EVC proviene de los pacientes con HF heterocigota, que no sólo tienen mayor riesgo de CI sino también un de infarto isquémico, que no se modifica con el tratamiento<sup>253</sup>.

El estudio por separado de los FR de los ictus aterotrombótico y lacunar, en base a su distinto mecanismo patogénico se ha realizado en pocas ocasiones<sup>264,265,266</sup>. No está claro cuáles y cuanto de los FR difieren en los 2 tipos de IC : IAT e IL. Sólo 2 estudios encontraron diferencias en las concentraciones de HDL<sup>264,265</sup>, otros encontraron niveles significativamente mayores de CT y LDL<sup>267</sup>. Algunos trabajos destacan la DM como factor asociado específicamente con el IL y una elevada proporción de pacientes con IAT presentan AIT y/o CI, comparándolos a los pacientes con IL, en concordancia con la parecida labilidad aterogénica de la vasculatura extracraneal y los vasos coronarios<sup>223</sup>. Sin embargo, en un reciente estudio no encuentran diferencias en los FR de los 2 subtipos de IC<sup>268</sup>.

Un aspecto epidemiológico del ictus isquémico que resulta paradójico es la diferente distribución geográfica de la CI y el ictus, que puede ser explicado por la distinta potencia del CT como FR para las 2 enfermedades, el CT parece ser un FR menos potente para el ictus isquémico que para la CI. Esto tiene un paralelismo con el hecho de que la TA elevada es un FR más potente para el ictus que para la CI.

El papel de la Lp(a) como FR cardiovascular y más concretamente de la enfermedad isquémica cerebrovascular, ha sido estudiado por diversos grupos de autores<sup>269,122</sup>. La patología cardiovascular se ha asociado con niveles plasmáticos de Lp(a) superiores a 2.5-3.0 g/dl,

aunque un nivel de corte discriminativa a 2 g/dl también ha sido sugerido<sup>270</sup>. Los estudios epidemiológicos han mostrado que la Lp(a) representa un FR independiente para la patología cardiovascular arteriosclerótica prematura: arterias coronarias<sup>270,271,272</sup>, cerebrales<sup>266,267</sup> y de las extremidades inferiores<sup>273,274</sup>. Su determinación está indicada en los pacientes que presentan niveles plasmáticos normales de las LP comúnmente determinadas (CT, LDL, HDL y TG), pero tienen una historia de ECV prematura. En estos casos las determinaciones de Lp(a) a otros miembros familiares podrían proporcionarles una información adicional sobre su perfil de riesgo cardiovascular.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS**

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en España, causando en 1990 el 40.7% de todas las defunciones<sup>182</sup>. Dentro de las enfermedades cardiovasculares destacan en primer lugar las EVC, representando aproximadamente la tercera parte de la mortalidad cardiovascular total, seguidas de las enfermedades isquémicas del corazón, que representan una cuarta parte de todas las muertes cardiocirculatorias. El ictus aparece como la tercera causa de muerte en USA<sup>188</sup>. En el contexto internacional, cuando se comparan las tasas de mortalidad de España con las de otros países occidentales, Japón y algunos países del este de Europa, se observa que para el total de las enfermedades del aparato circulatorio y para las enfermedades isquémicas del corazón, España ocupa un lugar privilegiado por situarse en una zona relativamente baja<sup>185,186</sup> (Tabla 1). Sin embargo, en cuanto a la mortalidad por EVC nos encontramos con tasas, no sólo superiores a las generadas por la CI, sino además, relativamente elevadas en comparación a las existentes en otras naciones europeas<sup>275,276,277,278</sup> (Tabla 2). En nuestra Comunidad Autónoma, las tasas de mortalidad, tanto por CI como por EVC, están por encima de la media española<sup>278</sup>, estando nuestra Provincia en la zona intermedia de la Comunidad Autónoma en cuanto a mortalidad por EVC (Tabla 3). En cuanto a morbilidad disponemos de escasos datos, y según la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, en 1990 fueron dados de alta en España 601 casos nuevos de enfermedades del aparato circulatorio por 100.000 habitantes<sup>195</sup>.

Por otra parte, las tasas de mortalidad cardiovascular son siempre mayores en los grupos de mayor edad. Es evidente que la incidencia, la prevalencia y la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares y de las EVC aumentan con la edad. El devenir de nuestra sociedad nos lleva a un

envejecimiento progresivo, que es particularmente llamativo en las sociedades industrializadas, en las que el crecimiento de la población, en algunas de ellas, ha pasado a ser de cero. En los países industrializados, la esperanza de vida ha aumentado en un 50% en los últimos 100 años, debido en gran parte a los avances de la medicina, tanto en las áreas de investigación técnica y farmacológica como en el área preventiva. Esto ha llevado a un incremento global aproximado del 40% de la población de más de 65 años. Los factores que mueven este incremento de la población son: la disminución del índice de natalidad, el descenso de la mortalidad global y el aumento de la esperanza de vida<sup>277</sup>.

Las consecuencias socioeconómicas y sanitarias de las enfermedades cardiovasculares son, como puede deducirse, de una enorme cuantía. Las EVC son las que más discapacidades producen, precisando en su plan terapéutico de un programa de rehabilitación tanto para recuperar la autonomía como para la reinserción social. Las enfermedades cardiovasculares ocasionan en USA unos costos de 50 billones de dólares anualmente<sup>279</sup>. En cuanto a las EVC, el coste anual aproximado del tratamiento global ascendió, en 1976, a más de 3.000 millones de dólares<sup>277</sup>. Por otra parte, en 1989 las enfermedades cardiovasculares ocasionaron en España 199.700 "años potenciales de vida perdidos" antes de los 65 años de edad, cifras sólo superadas por los tumores malignos, las causas externas y los accidentes de tráfico<sup>183</sup>.

Aunque algunos investigadores han asegurado que la clara disminución en la mortalidad por ictus, durante la década de los 70 y principios de los 80 se ha debido principalmente a un mejor control de la HTA<sup>189</sup>, otros investigadores han señalado que el tratamiento farmacológico antihipertensivo explica menos de la mitad de la

disminución de dicha mortalidad<sup>192</sup>.

Frente a esta visión tranquilizadora, el progresivo deterioro dietético-nutricional en algunos grupos de población<sup>280,281</sup> y la evolución desfavorable de ciertos FR (la hipercolesterolemia y el tabaquismo) podrían provocar una inversión de estas tendencias en los años venideros, a pesar de los cambios favorables en la atención médica o en la detección y tratamiento de la HTA<sup>282</sup> y los restantes FR.

Teniendo en cuenta todo esto, y dadas las peculiares características patológicas de las diferentes manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares, el avance más importante y útil que podemos esperar en su tratamiento y control es el que puede derivarse de la puesta en práctica de unas medidas preventivas adecuadas. Una correcta política preventiva exige, en primer lugar, la identificación de las causas primarias y de los FR de la enfermedad arteriosclerótica en general y de la EVC en particular, así como en sus mecanismos intermedarios.

Múltiples investigaciones<sup>53,54,90</sup> han definido con claridad las anomalías del metabolismo lipídico que pueden considerarse como FR de la CI: (1) Elevación de los niveles plasmáticos de CT y de las LDL. (2) Descenso de las HDL.

Se ha demostrado<sup>283</sup>, cualitativa y cuantitativamente, el decremento que en la incidencia y curva de mortalidad de la CI provoca la puesta en práctica de diferentes medidas (dietéticas y farmacológicas) que conduzcan a un descenso en los niveles de lípidos plasmáticos; incluso ha podido constatarse angiográficamente<sup>70</sup> una regresión de las lesiones ateromatosas coronarias en individuos sometidos a un tratamiento hipolipemiante agresivo.

Aunque cuando se habla de Enfermedad Arteriosclerótica se debe hacer en referencia a un concepto único, no se puede afirmar que la AE coronaria es igual a la cerebral. Desde el punto de vista experimental, tanto animal como humana, se ha demostrado que la AE cerebral difiere de la coronaria en cuanto a edad de comienzo y severidad de las lesiones, sugiriéndose que ello se debe a determinadas características estructurales y funcionales de la pared vascular de las arterias cerebrales<sup>284</sup>.

El papel que las dislipemias juegan como FR en la EVC no ha sido aún definitivamente explicado, al contrario de lo que ocurre en la CI. Esto puede deberse a la distinta potencia del CT como FR para las dos patologías. Los datos del estudio MRFIT presentaron un RR de 2.57 para ictus isquémico en aquellos con un CT  $\geq$  a 280 mg/dl comparados con los de un CT  $< \leq$  a 160 mg/dl<sup>245</sup>. Para la CI el RR fue de 3.4 cuando se comparó el mayor ( $> \leq$  = 246 mg/dl) con el menor quintil ( $< \leq$  = 181 mg/dl)<sup>285</sup>. Por tanto, el CT parece un FR menos potente para el ictus isquémico que para la CI. Esto tiene un paralelismo con el hecho de que la TA elevada es un FR más potente para el ictus que para la CI.

Los ensayos que hacen descender el CT no aportan una evidencia clara de un efecto sobre el ictus. Sin embargo esto no debe crear dudas por una serie de razones: 1. El análisis tiene poca potencia dado el número pequeño de ictus en los ensayos. 2. La distinción entre ictus hemorrágico e isquémico no se realizó. Esto es importante porque el ictus hemorrágico predomina en personas jóvenes<sup>286</sup>. 3. El CT parece ser un FR menos potente para el ictus isquémico que para la CI y por tanto serían necesarios grandes reducciones en CT o gran número de pacientes años de observación para demostrar beneficios en la reducción del ictus isquémico. 4. Los ensayos que hacen descender las cifras de CT, pueden no detectar una reducción de los ictus, posiblemente debido a que la

reversibilidad de los cambios aterogénicos sea menor en los vasos cerebrales, o que se requiera mayor período de tiempo que en los ensayos sobre CI. Los ensayos relacionados con el ictus han sido, en su mayoría, de pocos años de duración.

Varios trabajos<sup>157,159,163,165</sup> demuestran una mayor prevalencia de alteraciones lipídicas en los familiares de primer grado de pacientes con CI precoz en relación a la población general sin dicho antecedente, recomendándose en estos casos un estudio del perfil lipídico en dichos familiares para poder actuar de forma preventiva sobre la enfermedad.

En lo que hace referencia a la EVC isquémica, una extensa revisión de la literatura sólo encuentra dos estudios que investiguen probables alteraciones lipoproteicas en familiares de primer grado de pacientes con esta patología<sup>287,288</sup>. Por otra parte, y como se ha referido en apartados anteriores, factores genéticos y ambientales actúan de forma importante en la determinación de los niveles de LP plasmáticas.

Teniendo en cuenta todo lo previamente expuesto, nos planteamos, a través de un estudio descriptivo transversal, el estudio lipoproteico en hijos de pacientes con EVC isquémica aterotrombótica precoz con los siguientes **OBJETIVOS**:

1. Conocer si existe un perfil lipídico de mayor riesgo cardiovascular en los hijos de pacientes con enfermedad vasculocerebral isquémica precoz, en comparación a individuos de la misma zona geográfica, con similares características de edad y sexo, y sin dichos antecedentes familiares.
2. Buscar aquella variable o variables (factores de riesgo) con capacidad de discriminación entre los grupos estudiados.

## **PACIENTES Y METODOS**

## PACIENTES Y METODOS

El presente estudio responde a un diseño de tipo transversal o estudio de prevalencia.

**Población de estudio.** Se incluyeron en el estudio los miembros familiares (padres e hijos) de 36 familias nucleares (formadas por los padres y al menos un hijo descendiente de ambos) en las que uno de los padres había sufrido un Accidente Cerebrovascular Isquémico Aterotrombótico antes de los 60 años de edad. Se consideraron los pacientes con AIT, RIND o IAT, descartándose aquellos con IL, infartos cardioembólicos, HSA, HIC y hemorragia intracraneal<sup>202</sup>. El diagnóstico de los enfermos se hizo atendiendo a criterios clínicos y neurorradiológicos habituales (datos clínicos, tomografía axial computarizada o Resonancia Nuclear Magnética cerebral, Ultrasonografía Doppler y estudio angiográfico)<sup>202</sup>.

Los pacientes y sus familias eran usuarios del Centro de Salud Universitario San Pablo de Sevilla, viviendo en el área geográfica correspondiente a dicho centro sanitario. La población de este área geográfica es de 25.335 habitantes, según Padrón Municipal de 1986, renovado al 1 de Febrero de 1990. Los pacientes eran casos prevalentes de la enfermedad en el período durante el que se realizó el estudio: 1991-1992.

**Tipo de muestreo:** En el Grupo Casos no se realizó ningún tipo de muestreo sino que, a partir del archivo de historias clínicas de cada cupo médico, fueron invitados a participar todos aquellos pacientes que habían sufrido un AVC isquémico precoz y sus familiares, conforme a los criterios de exclusión y no inclusión que se detallan más adelante.

El Grupo Control se obtuvo aplicando un muestreo en etapas múltiples, siendo elegido en una primera etapa, por muestreo aleatorio

simple, tres de los 12 cupos (unidades primarias) de medicina general de nuestro centro (cada cupo atiende a una zona geográfica concreta dentro de todo el área), para en una segunda etapa, y también por muestreo aleatorio simple, las familias se eligieron a partir de los listados de las historias familiares de cada cupo. Se estableció como condición que la edad de la madre estuviera comprendida dentro del intervalo de edad de las madres de las familias casos (44-65 años).

**Criterios de no inclusión:** Se consideraron los siguientes criterios de no inclusión como posible familia control:

(1) Familias sin hijos o con hijos pero sin posibilidad de estudiarlos.

(2) La presencia de **AVC** aterotrombótico, **CI** o **EVP** precoz (aparición antes de los 60 años) en padres ó hijos.

(3) Edad de la madre fuera del rango de edad de las madres de las familias casos: 44-65 años.

En las familias casos se utilizaron como criterios de no inclusión:

(1) Familias sin hijos o con hijos sin posibilidad de estudiarlos.

(2) La presencia simultánea de **EVC** con **CI** o **EVP** en el padre caso, o el padecimiento de **CI** o **EVP** en el cónyuge.

Tanto para familias casos como para las controles se adoptó como criterio de exclusión el hecho de no haber podido estudiar ningún hijo a pesar del estudio de los padres.

### Tamaño de la muestra:

Para el cálculo del número de sujetos necesarios se utilizó la siguiente fórmula<sup>289</sup>:

$$N = \frac{2x(Z_a + Z_b)^2 \times s^2}{d^2}$$

donde

N : es el número de sujetos necesarios en cada una de las muestras

Z<sub>a</sub> : valor de Z correspondiente al riesgo alfa fijado

Z<sub>B</sub> : valor de Z correspondiente al riesgo beta fijado.

s<sup>2</sup> : varianza de la distribución de la variable cuantitativa en la población que se utiliza como referencia.

d: diferencia mínima que se considera clínicamente importante.

Entre las variables lipoproteicas de manejo clínico (CT, HDL, LDL y TG) se eligió el CT por ser la que precisaba mayor número de sujetos para el estudio. Los valores de la fórmula se fijaron de la siguiente manera: Para una hipótesis bilateral, un riesgo alfa de 0.05, un riesgo beta de 0.20, una desviación estándar de 37 mg/dl<sup>281,290,291</sup> y una d = 13 mg/dl, nos resultó un tamaño muestral de 128 sujetos en cada uno de los dos grupos de estudio.

En el Grupo de Casos se estudiaron 36 familias con un total de 140 hijos y 32 padres.

El Grupo Control estaba formado, en conjunto, por 178 hijos y 110 padres.

Todos los participantes fueron sometidos a un protocolo común de estudio, a través del cual fueron analizadas las siguientes variables

## 1. VARIABLES CUALITATIVAS

- \* Sexo
- \* Antecedentes Familiares en primer grado de enfermedad cardiovascular (EVC, CI y/o EVP) prematura menores de 60 años) (AFCV).
- \* Antecedentes Personales de enfermedad cardiovascular (APEVC)
- \* Antecedentes Personales de CI (APCI).
- \* Antecedentes Personales de HTA (APHTA).
- \* Tipo de Tratamiento antihipertensivo (THTA).
- \* Antecedentes Personales de Hiperlipemia (APHLP).
- \* Tipo de Tratamiento hipolipemiante (THLP).
- \* Antecedentes Personales de Diabetes Mellitus (APDM).
- \* Tipo de Tratamiento antidiabético (TDM).
- \* Tabaquismo (TB).
- \* Sedentarismo (SD).
- \* Consumo de alcohol (ALC).
- \* Presencia de Soplo Carotídeo (SC).
- \* Actividad Física (AFI)
- \* Anticoncepción oral (ACO)

**2. VARIABLES CUANTITATIVAS**

- \* Edad (años)
- \* Acido Urico (mg/dl) (AU)
- \* Glucemia Basal (mg/dl) (GL)
- \* CT (mg/dl)
- \* HDL (mg/dl)
- \* HDL<sub>2</sub> (mg/dl)
- \* HDL<sub>3</sub> (mg/dl)
- \* LDL (mg/dl)
- \* TG (mg/dl)
- \* apo A-I (mg/dl)
- \* apo B (mg/dl)
- \* FB (mg/dl)
- \* Gamma GT (IU/L) (GGT)
- \* Hemoglobina (g/dl) (HB)
- \* Hematocrito (%) (HTO)
- \* Volumen Corpuscular Medio (fl) (VCM)
- \* Presión Arterial Sistólica (mm Hg)(PAS)
- \* Presión Arterial Diastólica (mm Hg)(PAD)
- \* Perímetro Abdominal (cm)(PA)
- \* Perímetro Pelviano (cm)(PP)
- \* Perímetro Abdominal/Perímetro Pelviano (PA/PP)
- \* Peso (Kg)
- \* Talla (cm)
- \* Índice de Masa Corporal:  $\text{Peso/Talla}^2$  (Kg/m<sup>2</sup>) (IMC).

La recogida de las **VARIABLES CUALITATIVAS** se hizo mediante la realización de una encuesta, en la que a través de una anamnesis y exploración llevada a cabo por el autor de la Tesis, se valoró la positividad o negatividad de estas variables. La **AFI** se clasificó en ligera ó sedentarismo cuando el encuestado reconocía no realizar trabajo físico intenso y/o deporte/gimnasia de forma periódica. El **TB** se ordenó en: a) no fumador, ex-fumador demás de 3 meses o fumador de menos de 10 cigarrillos b) fumador de más de 10 cigarrillos. Según el **ALC** los sujetos estudiados fueron clasificados en 2 grupos: (1) No bebedor o bebedor ligero: cuando consumía hasta 60 gramos (g) de alcohol/día. (2) Bebedor moderado o gran bebedor cuando consumía más de 60 g de alcohol/día. El cálculo de la cantidad de g de alcohol consumido al día se llevó a cabo mediante la aplicación de la siguiente fórmula<sup>292</sup>:

$$\text{g alcohol al día} = \frac{\text{cc} \times \text{grados}}{100} \times 0.8$$

En cuanto a las **VARIABLES CUANTITATIVAS**, se determinaron de la siguiente manera:

1. A todos los participantes se les efectuó una extracción de sangre mediante venopunción, tras al menos 12 horas de ayuno y en posición sentada. Para las determinaciones bioquímicas se recogió la sangre venosa en tubos de vacío sin anticoagulantes ni aditivo alguno, separando los sueros por centrifugación entre 60 y 90 minutos después de la extracción. La extracción tuvo lugar en nuestro Centro de Salud, transportando las muestras inmediatamente al Servicio de Bioquímica y Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, donde eran analizadas dentro de las 48 horas siguientes de la toma de las

muestras.

Todos los miembros familiares se estudiaron mientras tomaban su dieta habitual y manteniendo un peso corporal estable.

El CT se determinó mediante técnica enzimática con Colesterol-Esterasa/Colesterol-Oxidasa/Peroxidasa<sup>293</sup>, y los TG mediante técnica enzimática con Lipasa-Glicerol-Quinasa/Peroxidasa<sup>294</sup>. La HDL y sus subfracciones (HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>) se cuantificaron de la siguiente forma: 1) Mediante una solución de polietilenglicol 20.000 al 9.5% en = 0.1 mol/l de un buffer de fosfato de pH 5.5 se precipitan todas las VLDL y LDL. En el sobrenadante se valora el HDL total. 2) Mediante una solución de polietilenglicol 20.000 al 15% en =.1 mol/l de un buffer de fosfato de pH 7.5 se precipitan todas las VLDL y LDL y además el HDL<sub>2</sub>, dejando sólo en el sobrenadante el HDL<sub>3</sub>. 3) El HDL<sub>2</sub> se calculó por la diferencia entre el HDL total y el HDL<sub>3</sub><sup>295</sup>. Para la determinación de las LDL se utilizó la fórmula de Friedewald<sup>296</sup>:  $LDL = CT - (TG/5 + HDL)$ . Las apo A-I y la apo B fueron determinadas mediante nefelometría usando anticuerpos específicos<sup>297</sup>.

El AU, la GL y la GGT se determinaron según métodos habituales.

El FB se determinó mediante la técnica de Clauss<sup>298</sup>.

2. La toma de la presión arterial se realizó siguiendo las normas de la Sociedad Americana de Hipertensión<sup>299</sup>, con el sujeto sentado, en el brazo izquierdo y con el manguito situado en la misma horizontal que el corazón, realizándose dos tomas separadas 5 minutos. Se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio debidamente calibrado. Como presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, se tomaron el primero y el quinto ruidos de Korotkof, respectivamente.

## ANALISIS ESTADISTICO

Para la estadística descriptiva se ha empleado tantos por ciento, intervalos de confianza, medias y desviaciones estándar. Para las variables cuantitativas la comparación se realizó mediante la pruebas de la t de Student, y para las variables cualitativas la comparación se hizo mediante la prueba de la ji al cuadrado.

A partir de las variables significativas se desarrolló un modelo de regresión logística múltiple paso a paso (stepwise), comprobándose en cada etapa el efecto significativo o no de la inclusión de una variable nueva y la exclusión de la peor de las ya presentes. El criterio de entrada de las variables en el modelo de regresión se estableció en una p inferior a 0,05. Para este análisis de regresión logística se utilizó el programa LR del SPSS.

El grado de significación estadística utilizado en los contrastes de hipótesis del presente estudio se fijó en una  $p < 0,05$ . Para la cuantificación de la magnitud de la asociación entre variables se utilizó la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% (IC).

Los paquetes estadísticos utilizados para la realización de los diferentes análisis han sido el SPSS PC+ (en su versión 4.0) y el EpiInfo (en su versión 5.0)

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Se estudiaron 36 familias en las que uno de los padres había sufrido un episodio de **AVC** isquémico por debajo de la edad de 60 años. Por otro lado, el número de familias controles examinadas fueron 58.

### Resultados en Padres

En la **tabla 4** se describen las características generales de los padres estudiados. En el grupo de casos fueron 32 sujetos (se excluyeron los cónyuges), distribuidos por sexo en 16 hombres y 16 mujeres. El grupo de controles estaba constituido por 111 individuos, con 53 varones y 58 mujeres. La media de edad en varones fue  $57,37 \pm 5,82$  en el grupo casos y  $57,64 \pm 6,50$  en el grupo de controles. Las mujeres presentaban una edad media de  $56,94 \pm 6,34$  y  $53,74 \pm 5,96$ , en casos y controles respectivamente.

La **tabla 5** presenta la distribución del tipo de ictus según edad y sexo. Los **AIT** constituyeron la mitad de los **AVC** con 18 casos, repartidos equitativamente por sexo: 9 hombres y 9 mujeres. El resto de los **AVC** se trataban de 9 **IC** ( 6 varones y 3 mujeres) y 9 **DNIR** ( 3 varones y 6 mujeres). El intervalo de edad en el que se produjo el ictus osciló entre 45 y 59 años, y la media de edad, por cada grupo diagnóstico, resultó ser de 53,32; 51,66 y 53,66 para **IC**, **DNIR** y **AIT** respectivamente.

Los antecedentes personales de **HTA**, **DM** y **dislipemias**, se recogen en la **tabla 6**. En general, estos **FR** se presentaron con con mayor proporción en el grupo de los casos que en el grupo control. La **HTA** alcanzó significación estadística, tanto en los datos globales ( $p=0,0007$ ) como cuando se hace la separación por sexo: varones ( $p=0,01$ ) y mujeres ( $p=0,04$ ). La **DM** fue más frecuente en el grupo con ictus de forma **ES**, pero sólo en considerando los datos globales ( $p=0,02$ ) , desapareciendo la significación estadística al separar por sexo. Existían mayor porcentaje

de sujetos dislipémicos en el grupo de casos, con una diferencia ES en el total ( $p=0,008$ ) y en los varones ( $p= 0,03$ ), pero no con las mujeres.

En cuanto a las variables del estilo de vida: tabaquismo, consumo de alcohol y sedentarismo, tal como se observa en la **tabla 7**, no hubo diferencias ES entre los dos grupos que se comparan.

En la **tabla 8** se describen las variables antropométricas y de Presión Arterial, en los varones. No existió diferencias ES, para ninguna de las variables analizadas, entre el grupo de casos respecto al grupo de controles. La presión arterial sistólica presentó una media de  $139,69 \pm 23,70$  en casos y  $138,45 \pm 24,70$  en los controles. La presión arterial diastólica:  $86,19 \pm 10,09$  y  $82,55,55 \pm 14,70$  en casos y controles respectivamente. Los parámetros antropométricos fueron: **IMC**:  $29,00 \pm 5,00$  en controles y  $28,04 \pm 5,08$  en controles; y el índice **PA/PP** de  $0,98 \pm 0,08$  y  $0,96 \pm 0,06$  en casos y controles respectivamente.

La **tabla 9** presenta las variables de presión arterial y antropométricas en las mujeres. Los índices antropométricos siguen sin presentar significación estadística: **IMC**:  $32,50 \pm 4,80$  en casos y  $31,28 \pm 5,61$  en controles, y el índice **PA/PP**  $0,91 \pm 0,08$  y  $0,93 \pm 0,09$  en casos y controles respectivamente.

En la **tabla 10** se analizan los resultados de las variables lipídicas obtenidos en varones. Como se puede observar sólo en las **HDL<sub>3</sub>**, hubo diferencias ES ( $p= 0,008$ ) entre ambos grupos, con menores niveles en el grupo de casos:  $32,82 \pm 6,40$  que en el grupo control:  $44,20 \pm 13,45$ . En el resto de las variables, aunque sin diferencias significativas, existió una tendencia a presentar niveles más altos de **CT, LDL, apo B** y **TG** y niveles más bajos en las **HDL, HDL<sub>2</sub>** y **apo AI** en el grupo de casos respecto del grupo control.

Las variables lipídicas en las mujeres se recogen en la **tabla 11**. En

ellas, además de las HDL<sub>3</sub>, se presentan con diferencias ES las HDL totales y la HDL<sup>2</sup>, en el mismo sentido, es decir, con menores niveles en el grupo de casos: HDL:  $47,53 \pm 10,97$  (casos) y  $59,44 \pm 15,38$  (controles) ( $p= 0,006$ ); HDL<sub>2</sub>:  $8,33 \pm 4,37$  (casos) y  $11,77 \pm 5,05$  (controles) ( $p= 0,02$ ); HDL<sub>3</sub>:  $39,20 \pm 12,04$  en casos,  $47,72 \pm 13,43$  en controles ( $p= 0,03$ ).

En las variables hematológicas (FB, hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio), y en el grupo de varones, sólo presentó diferencias significativas el FB:  $366,31 \pm 83,23$  en casos frente a  $311,33 \pm 78,71$  en controles con una  $p: 0,02$  (tabla 12). En los niveles de ácido úrico y glucemia no hubo diferencias ES entre los dos grupos que se comparan (tabla 14).

Estas variables hematológicas, glucemia y ácido úrico, se comparan, entre mujeres, en la tabla 13. Como se puede observar, la media de los niveles de FB, son también ES diferentes, pero en sentido contrario que en varones, siendo mayores en el grupo de controles ( $345,57 \pm 102,88$ ) que en el grupo de casos ( $271,73 \pm 42,75$ ) con una  $p= 0,008$ . El ácido úrico también resulta con una media mayor en el grupo control, ES ( $p=0,02$ ):  $3,93 \pm 1,33$  en casos y  $4,80 \pm 1,31$  en controles.

## Resultados en hijos

En la tabla 14 se exponen las características generales de los dos grupos de hijos comparados. Se estudiaron 140 hijos correspondientes a 36 familias en las que uno de los padres había comenzado a sufrir algún episodio de EVC isquémica por debajo de los 60 años. Se tomaron 58 familias controles que aportaron 178 hijos. El grupo de hijos casos se distribuía por sexo en 67 varones (47,9%) y 73 mujeres (52,1%), mientras

en el grupo de hijos controles había el mismo número de individuos: 89 (50%) en ambos sexos. Se observa que en la distribución por sexo no hay diferencias ES entre los dos grupos (casos y controles), pero en la media de edad sí aparece una diferencia que, aunque ES ( $p:0,001$ ) no es clínicamente manifiesta ( $26,78 \pm 6,47$  en el grupo caso y  $24,30 \pm 6,90$  en el control). Esta se debe a los varones ( $28,28 \pm 6,06$  años en el grupo caso y  $22,98 \pm 6,60$  años en el grupo control) con una  $p=0,0001$ . El intervalo de edad osciló en las mujeres casos entre 12 y 39 años, en las mujeres controles entre 12 y 43 años, en los varones casos entre 14 y 41 y en los varones controles entre 9 y 41 años.

La distribución del número de hijos por familias se recoge en la **tabla 15** La media del número de hijos fue de 3,89 (rango: 1 -8) en el grupo casos y de 3,07 (rango 1 - 9) en el grupo control ( $p:0,03$ ).

La distribución de los hijos que no fueron estudiados se muestra en la **tabla 16**. En las familias casos el número de familias incompletas (referido al total de hijos) fue de 9 (25%) y en las familias controles 18 (31%), faltando 20 (14,3%) hijos en el total de las familias casos y 27 (15,2%) hijos en las controles. En ninguna familia se dejó de estudiar más del 50% de la prole.

Dentro de las variables lipídicas y lipoproteicas estudiadas, reflejadas en la **tabla 17**, y considerando los dos grupos sin diferenciar por sexo, el CT, la LDL, la **Apo AI** y la **Apo B** resultaron con diferencias no significativas ( $p > 0,05$ ), mientras que las HDL y sus subfracciones 2 y 3 mostraron medias más bajas (ES) en los hijos casos con respecto a los hijos controles. Así los valores de las HDL fueron:  $48,45 \pm 14,35$  en casos y  $56,27 \pm 15,01$  en controles ( $p= 0,000$ ), para las HDL<sub>2</sub>:  $7,86 \pm 5,28$  en casos y  $11,36 \pm 7,01$  en controles ( $p= 0,000$ ), y en las HDL<sup>3</sup>:  $40,57 \pm 12,61$  para los casos y  $44,97 \pm 12,58$  para los controles ( $p= 0,02$ ). Los

TG también se presentaron más elevados en hijos casos ( $116,50 \pm 125,02$ ) que en controles ( $92,24 \pm 51,54$ ), diferencia ES ( $p= 0,03$ ). El IA se mostró mayor en casos ( $4,14 \pm 1,66$ ) que en controles ( $3,57 \pm 1,25$ ), diferencia también ES ( $p= 0,001$ ). La RAPO (relación entre la apo B y la apo AI) no ofreció diferencias entre los dos grupos.

Cuando los datos de las variables lipídicas y lipoproteicas se separan por sexo, se mantienen prácticamente los mismos hallazgos. En la tabla 18 se recogen los datos de los hijos varones, observando idénticos resultados que en el análisis global. En la tabla 19 se presentan los datos de las hijas, en las que se observan similares resultados que en el sexo masculino, existiendo además niveles medios de colesterol total y de índice aterogénico significativamente más altos en los controles que en los casos, aunque, a diferencia de lo que ocurre en los varones, no existen diferencias ES entre los niveles medios de TG.

Como se observa en la tabla 20, la PAD presenta una cifra media más alta en el grupo de casos:  $73,05 \pm 10,78$  frente a  $70,21 \pm 11,35$  en el grupo control, diferencia ES ( $p:0,023$ ). No ocurre lo mismo con la PAS, que mantiene una diferencias en sus medias no significativas. El IMC se presenta con una diferencia significativa ( $p:0,02$ ), siendo más obesos los controles ( $24,35 \pm 4,26$ ) que los casos ( $23,45 \pm 3,88$ ). El cociente PA/PP ó cociente cintura/cadera es, sin embargo, mayor en los hijos casos ( $p:0,0001$ ), presentando una media de  $0,86 \pm 0,09$  frente a  $0,82 \pm 0,07$  del grupo de hijos controles.

En la tabla 21, analizando los datos anteriores en los varones, se muestra como desaparecen las diferencias significativas de PAD e IMC, manteniéndose significativo el mayor índice PA/PP que se detectaba con los datos globales en los hijos casos, con valores de  $0,89 \pm 0,07$  en hijos casos y  $0,84 \pm 0,06$  en hijos controles ( $p= 0,0001$ ). La PAS se

mantiene con diferencias no significativas. En las mujeres, **tabla 22**, la **PAD** también desaparece como variable con diferencias significativas entre los grupos, la **PAS** continúa como no significativa. El **IMC** y el **PA/PP** siguen con valores superiores en el grupo casos respecto al grupo control.

En la **tabla 23**, con los datos globales, se observa que, en cuanto a los parámetros hematológicos (**FB**, hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio) sólo se presenta como **ES** ( $p:0,04$ ) el **FB**, en el sentido de una media mayor en hijos controles que en los hijos casos ( $265,85 \pm 57,45$  versus  $282,50 \pm 86,03$ ). En los niveles de ácido úrico y de glucemia no hubo diferencias **ES**.

Según se puede observar en la **tabla 25**, esta diferencia en los niveles de **FB** se debe fundamentalmente a las mujeres ( $271,27 \pm 54,84$  en casos y  $294,34 \pm 84,00$  en controles,  $p= 0,04$ ), ya que en los hombres (**tabla 24**) la diferencia no fue **ES**. Al igual que en los datos globales la hemoglobina, el hematocrito y el volumen corpuscular medio no presentan diferencias significativas entre los dos grupos, ni en varones (**tabla 24**) ni en mujeres (**tabla 25**). En estas dos tablas, se puede apreciar que no hubo diferencias **ES**, por sexo, en la media de la glucemia, pero sí en los niveles de ácido úrico en las mujeres, con una media más elevada en el grupo control ( $4,09 \pm 0,92$ ) que en el grupo de hijos casos ( $3,76 \pm 1,09$ ), con una  $p$  de  $0,04$ .

Respecto a las variables del estilo de vida estudiadas, como se puede observar en la **tabla 26**, sólo destacar que en el grupo de varones había un mayor porcentaje de individuos con hábito tabáquico importante (**OR**: $2,22$  e **IC** al  $95\%$  :  $1,16-4,24$ ,  $p: 0,01$ ) y con mayor consumo de alcohol (**OR**:  $2,67$  e **IC** al  $95\%$  :  $1,05-6,81$ ,  $p: 0,03$ ) (**tabla 27**). Globalmente (**tabla 26**) y en el grupo de mujeres (**tabla 28**) no se observaron

diferencias ES entre ambos grupos. El sedentarismo y el consumo de ACO permanecieron sin diferencias significativas en los dos grupos (tablas 27 y 28).

En el grupo de hijos casos no se encontraba ningún sujeto con el antecedente personal de HTA. En el grupo control sólo había tres varones: dos en tratamiento farmacológico (uno con betabloqueante y con inhibidor de la enzima de conversión el otro), el tercero no hacía ningún tipo de tratamiento, y una mujer en la misma situación terapéutica que este último. Con el antecedente personal de DM sólo se encontraba una mujer en el grupo control que precisaba insulina para su control. Los individuos con antecedente personal de hiperlipoproteinemia se distribuían de la siguiente manera: entre los casos 5 varones hacían tratamiento dietético y 2 no hacían ninguno, 2 mujeres seguían dieta hipolipemiente; en los controles, 4 varones y 1 mujer no seguían tratamiento de ningún tipo y 3 varones cumplían una dieta hipolipemiente.

La presencia de los demás antecedentes personales (accidente vasculo-cerebral, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular periférica) eran excluyentes tanto en hijos casos como en los controles. El antecedente familiar de AVC isquémico precoz era específico de los hijos casos, y los otros dos: antecedente familiar de cardiopatía isquémica precoz y de enfermedad vascular periférica precoz, eran excluyentes para ambos grupos.

Se desarrolló un modelo de regresión logística múltiple (tabla 29), usando el método paso a paso ("stepwise") para predecir la posibilidad de ser hijo de un paciente con AVC isquémico precoz a partir de las variables analizadas. Se comprobó que el modelo que mejor se ajusta a nuestros datos es el que aparece en la tabla. En él se observa que controlando por edad y sexo los niveles de HDL y HDL<sub>2</sub> se comportan como

factores protectores del riesgo de ser hijo de un paciente con **AVC** precoz. Lo único que diferencia los hijos casos de los hijos controles cuando se controlan el resto de las variables analizadas son los niveles de dichas LP. Según este modelo, por cada mg/dl de incremento en los niveles de **HDL** y **HDL<sub>2</sub>** disminuye el riesgo de ser hijo de paciente con **AVC** precoz en un 3% y 6% respectivamente.

## **TABLAS Y FIGURAS**

## LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

- TABLA 1: MORTALIDAD POR CARDIOPATIA ISQUEMICA EN LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ECONOMICA EUROPEA. 1984 Y 1989. TASAS POR 100.000 HABITANTES ESTANDARIZADAS POR EDAD
- TABLA 2: MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN 1986 ESTANDARIZADAS POR EDAD Y SEXO
- TABLA 3: MORBILIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR POR CARDIOPATIA ISQUEMICA Y ENFERMEDAD VASCULOCEREBRAL EN ANDALUCÍA
- TABLA 4: CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PADRES ESTUDIADOS
- TABLA 5: PADRES CASOS: DISTRIBUCION SEGUN SEXO, TIPO DE ICTUS Y EDAD DE COMIENZO
- TABLA 6: ANTECEDENTES PERSONALES DE HIPERTENSION ARTERIAL, DIABETES MELLITUS Y DISLIPEMIAS EN PADRES
- TABLA 7: VARIABLES DE ESTILO DE VIDA EN PADRES (VARONES Y MUJERES)
- TABLA 8: VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN PADRES. VARONES
- TABLA 9: VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN PADRES. MUJERES
- TABLA 10: VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN PADRES. VARONES
- TABLA 11: VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN PADRES. MUJERES
- TABLA 12: VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN PADRES. VARONES
- TABLA 13: VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN PADRES. MUJERES
- TABLA 14: CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA. HIJOS
- TABLA 15: DISTRIBUCION DEL NUMERO DE HIJOS Y FAMILIAS ESTUDIADAS
- TABLA 16: DISTRIBUCION DEL NUMERO DE HIJOS NO ESTUDIADOS
- TABLA 17: VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN HIJOS. DATOS GLOBALES
- TABLA 18: VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN HIJOS. VARONES
- TABLA 19: VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN HIJOS. MUJERES

- TABLA 20: VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN HIJOS. DATOS GLOBALES
- TABLA 21: VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN HIJOS. VARONES
- TABLA 22: VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN HIJOS. MUJERES
- TABLA 23: VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN HIJOS. DATOS GLOBALES
- TABLA 24: VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN HIJOS. VARONES
- TABLA 25: VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN HIJOS. MUJERES
- TABLA 26: VARIABLES DE ESTILO DE VIDA EN HIJOS. DATOS GLOBALES
- TABLA 27: VARIABLES DE ESTILO DE VIDA EN HIJOS. VARONES
- TABLA 28: VARIABLES DE ESTILO DE VIDA EN HIJOS. MUJERES
- TABLA 29: FACTORES PREDICTIVOS DE LA PRESENCIA DE AVC ISQUEMICO EN UNO DE LOS PADRES. MODELO DE REGRESION LOGISTICA
- FIGURA 1: CAUSAS PRINCIPALES DE MUERTE EN ESPAÑA. VARONES Y MUJERES. ESPAÑA. 1990
- FIGURA 2: MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. VARONES. ESPAÑA. 1990
- FIGURA 3: MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. MUJERES. ESPAÑA. 1990
- FIGURA 4: CAMBIOS DE LOS NIVELES LIPIDICOS CON LA EDAD SEGUN SEXO
- FIGURA 5: CAMBIOS DE LOS NIVELES DE TRIGLICERIDOS CON LA EDAD SEGUN SEXO

**TABLA 1**

**MORTALIDAD POR CARDIOPATIA ISQUEMICA EN LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ECONOMICA EUROPEA. 1984 y 1989. TASAS POR 100.000 HABITANTES ESTANDARIZADAS POR EDAD**

PAIS	AÑO			
	1984		1989	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Irlanda	391,1	179,8	351,0	174,9
Inglaterra	354,3	159,7	308,4	145,7
Dinamarca	349,4	168,5	283,1	148,0
Alemania	254,1	110,1	223,2	103,6
Holanda	244,6	102,1	204,6	82,9
Luxemburgo	223,3	95,3	187,4	80,6
Italia	179,7	89,5	139,5	65,0
Bélgica	177,6	77,5	162,3	70,7
Grecia	126,5	50,0	140,0	59,5
Portugal	115,4	56,2	119,2	60,2
<b>ESPAÑA</b>	<b>114,5</b>	<b>50,3</b>	<b>104,1</b>	<b>46,3</b>
Francia	110,1	47,2	95,1	40,9

Tomada de Barrado Lanzarote MJ et al. Mortalidad por cardiopatía isquémica en España: tendencia y distribución geográfica. Rev Esp Cardiol 1995; 48: 106-114.

**TABLA 2****MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN 1986 ESTANDARIZADA POR EDAD Y SEXO**

<b>Nº ORDEN</b>	<b>PAIS</b>	<b>TASAS x 100.000</b>
1	Bulgaria	243,1
2	URSS	219,0
3	Portugal	216,4
4	Checoslovaquia	199,0
5	Hungría	186,5
6	Luxemburgo	158,1
7	Yugoslavia	145,9
8	Grecia	142,4
9	Austria	133,2
10	Malta	129,8
11	Escocia	128,4
12	Japón	112,8
13	Irlanda	112,2
14	Italia	110,9
15	Irlanda del Norte	107,6
16	<b>ESPAÑA</b>	<b>106,8</b>
17	Finlandia	105,0
18	Alemania Federal	100,4
19	Inglaterra y Gales	94,9
20	Alemania Oriental	89,9
21	Noruega	86,2
22	Israel	84,9
23	Australia	84,1
24	Bélgica	83,0
25	Francia	79,0
26	Polonia	75,3
27	Dinamarca	72,3
28	Suecia	71,9
29	Holanda	70,3
30	Islandia	69,2
31	Suiza	65,6
32	USA	55,7

**TABLA 3****MORBILIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR POR CARDIOPATIA ISQUEMICA Y ENFERMEDAD VASCULOCEREBRAL EN ANDALUCIA**

	CI		EVC		TOTAL		
	A	B	A	B	A	B	C
Cádiz	76	79	109	66	185	145	8,0
Granada	76	98	124	58	200	156	10,0
Málaga	78	139	122	107	200	246	9,7
<b>SEVILLA</b>	<b>87</b>	<b>110</b>	<b>125</b>	<b>64</b>	<b>212</b>	<b>174</b>	<b>9,4</b>
Jaén	69	90	151	83	220	173	11,8
Córdoba	75	118	153	120	233	238	11,6
Almería	92	177	159	140	251	317	10,5
Huelva	106	175	195	108	301	283	11,9
<b>PROMEDIO</b>	<b>82,3</b>	<b>123,2</b>	<b>142,2</b>	<b>93,2</b>	<b>225,2</b>	<b>216,5</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>659</b>	<b>986</b>	<b>1138</b>	<b>746</b>	<b>1802</b>	<b>1732</b>	<b>10,3</b>

Tomado de Oliveras Deulofeu V <sup>278</sup>

A = Defunciones por 100.000 habitantes

B = Pacientes dados de alta por 100.000 habitantes

C = Porcentaje de población mayor de 65 años

**TABLA 4****CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PADRES ESTUDIADOS**

	<b>CASOS</b>	<b>CONTROLES</b>
NUMERO	32	111
SEXO		
Varones	16	53
Mujeres	16	58
EDAD		
Varones	57,37±5,82	57,64±6,50
Mujeres	56,94±6,34	53,74±5,96

La edad se expresa como media ± desviación estandar

**TABLA 5****PADRES CASOS: DISTRIBUCION SEGUN SEXO, TIPO DE ICTUS Y EDAD DE COMIENZO**

	IC	DNIR	AIT
NUMERO (Total)	9	9	18
Varones	6	3	9
Mujeres	3	6	9
EDAD PRODUCCION ICTUS (media)	53,22	51,66	53,66

IC = Infarto Cerebral

DNIR = Déficit neurológico isquémico reversible

AIT = Accidente isquémico transitorio

**TABLA 6****ANTECEDENTES PERSONALES DE HIPERTENSION ARTERIAL, DIABETES MELLITUS Y DISLIPEMIAS EN PADRES**

	CASOS n (%)	CONTROLES n (%)	OR	SE	IC <sub>95%</sub>
<b>HIPERTENSION ARTERIAL</b>					
Varones	10 (62,5)	13 (24,5)	5,13	0,01	1,36-20,11
Mujeres	12 (75,0)	24 (41,4)	4,25	0,04	1,08-18,00
Total	22 (68,8)	37 (33,3)	4,40	0,0007	1,76-11,20
<b>DIABETES MELLITUS</b>					
Varones	5 (31,2)	6 (11,3)	3,56	NS	
Mujeres	7 (43,7)	12 (20,7)	2,98	NS	
Total	12 (37,5)	18 (16,2)	3,10	0,02	1,18-8,13
<b>DISLIPEMIAS</b>					
Varones	8 (50,0)	10 (18,9)	4,30	0,03	1,12-16,96
Mujeres	9 (56,2)	19 (32,8)	2,64	NS	
Total	17 (53,1)	29 (26,1)	3,20	0,008	1,32-7,83

OR = Odds Ratio

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

**TABLA 7****VARIABLES DE ESTILO DE VIDA EN PADRES (VARONES y MUJERES)**

<b>VARIABLES</b>	<b>CASOS (n = 32)</b>	<b>CONTROLES (n = 111)</b>	<b>SE</b>	<b>OR (IC)</b>
TABAQUISMO	1	16	NS	0,19
CONSUMO ALCOHOL	4	17	NS	0,79
SEDENTARISMO	29	100	NS	1,06

SE = Significación estadística

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

OR = Odds Ratio

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

**TABLA 8****VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN PADRES. VARONES**

	<b>CASOS</b> (n = 16)	<b>CONTROLES</b> (n = 53)	<b>SE</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
PAS (mm Hg)	139,69±23,70	138,45±24,70	NS	
PAD (mm Hg)	86,19±10,09	82,55±14,70	NS	
IMC	29,00±5,00	28,04±5,08	NS	
PA/PP	0,98±0,08	0,96±0,06	NS	

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica

IMC = Índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )

PA/PP = Cociente Perímetro abdominal (cm)/Perímetro de cadera (cm)

**TABLA 9****VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN PADRES. MUJERES**

	<b>CASOS (n = 16)</b>	<b>CONTROLES (n = 58)</b>	<b>SE</b>	<b>IC<sub>95x</sub></b>
PAS (mm Hg)	151,67±15,08	138,32±23,49	0,04	0,96/25,70
PAD (mm Hg)	96,00±8,90	84,23±14,20	0,03	4,30/19,20
IMC	32,50±4,80	31,28±5,61	NS	
PA/PP	0,91±0,08	0,93±0,09	NS	

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica

IMC = Índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )

PA/PP = Cociente Perímetro abdominal (cm)/Perímetro de cadera (cm)

**TABLA 10****VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN PADRES. VARONES**

	CASOS (n = 16)	CONTROLES (n = 53)	SE	IC <sub>95x</sub>
CT	245,00±52,10	228,04±39,68	NS	
LDLc	159,44±48,52	141,60±30,26	NS	
HDLc	45,87±12,37	54,69±16,64	NS	
HDL2	8,27±4,54	10,20±7,15	NS	
HDL3	32,82±6,40	44,20±13,45	0,008	-18,3/-4,42
ApoAI	150,44±35,48	165,98±30,07	NS	
ApoB	147,19±52,82	129,44±32,61	NS	
TG	189,64±100,46	151,37±90,20	NS	

Los datos se expresan en mg/dl (media ± desviación estandar)

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo (p > 0,05)

CT = Colesterol total; LDLc = Colesterol unido a lipoproteinas de baja densidad

HDLc = Colesterol unido a lipoproteinas de alta densidad

HDL2 = Subfracción 2 de la HDL; HDL3 = Subfracción 3 de las HDL

TG = Triglicéridos

**TABLA 11****VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN PADRES. MUJERES**

	CASOS (n = 16)	CONTROLES (n = 58)	SE	IC <sub>95%</sub>
CT	230,93±34,66	242,61±54,52	NS	
LDLc	152,60±29,52	158,25±45,93	NS	
HDLc	47,53±10,97	59,44±15,38	0,006	-20,10/-3,71
HDL2	8,33±4,37	11,77±5,05	0,02	-6,21/-0,67
HDL3	39,20±12,04	47,72±13,43	0,03	-15,9/-1,12
ApoAI	162,80±26,51	169,25±27,92	NS	
ApoB	141,60±34,78	128,84±36,07	NS	
TG	163,20±76,90	128,14±82,90	NS	

Los datos se expresan en mg/dl (media ± desviación estandar)

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

CT = Colesterol total; LDLc = Colesterol unido a lipoproteinas de baja densidad

HDLc = Colesterol unido a lipoproteinas de alta densidad

HDL2 = Subfracción 2 de la HDL; HDL3 = Subfracción 3 de las HDL

TG = Triglicéridos

**TABLA 12****VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN PADRES. VARONES**

	<b>CASOS (n = 16)</b>	<b>CONTROLES (n = 53)</b>	<b>SE</b>	<b>IC<sub>95x</sub></b>
FB (mg/dl)	366,31±83,23	311,33±78,71	0,02	9,58/100,0
GLB (mg/dl)	1,18±0,64	1,06±0,23	NS	
HB (g/dl)	15,53±0,99	15,92±1,38	NS	
Hematocrito (%)	45,93±2,99	45,96±3,78	NS	
VCM (fl)	91,80±6,85	92,02±4,76	NS	
AU (mg/dl)	6,06±1,70	6,18±1,50	NS	

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

FB = Fibrinógeno; GLB = Glucemia basal; HB = Hemoglobina

VCM = Volumen corpuscular medio; AU = Acido úrico

**TABLA 13****VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN PADRES. MUJERES**

	<b>CASOS (n = 16)</b>	<b>CONTROLES (n = 58)</b>	<b>SE</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
FB (mg/dl)	271,73±42,75	345,57±102,88	0,008	-127,0/-21,20
GLB (mg/dl)	1,29±0,68	1,12±0,43	NS	
HB (g/dl)	14,07±0,88	13,42±1,24	NS	
Hematocrito (%)	41,33±2,47	39,87±3,22	NS	
VCM (fl)	87,87±5,04	88,51±6,35	NS	
AU (mg/dl)	3,93±1,33	4,80±1,31	0,02	-1,61/-0,13

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo (p > 0,05)

FB = Fibrinógeno; GLB = Glucemia basal; HB = Hemoglobina

VCM = Volumen corpuscular medio; AU = Acido úrico

**TABLA 14****CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA. HIJOS**

	CASOS	CONTROLES	SE	IC <sub>95%</sub>
NUMERO HIJOS	140	178		
SEXO				
Varones (número y %)	67 (47,9)	89 (50,0)	NS	
Mujeres (número y %)	73 (52,1)	89 (50,0)	NS	
EDAD				
Global	26,79±6,47	24,30±6,90	0,001	0,99-3,98
Varones	28,28±6,06	22,98±6,60	0,0001	3,26-7,34
Mujeres	25,41±6,57	25,62±6,98	NS	

La edad se expresa como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

**TABLA 15****DISTRIBUCION DEL NUMERO DE HIJOS Y FAMILIAS ESTUDIADAS**

	CASOS	CONTROLES
NUMERO DE FAMILIAS	36	58
NUMERO TOTAL DE HIJOS	140	178
NUMERO DE HIJOS POR FAMILIA (media $\pm$ desviación estandar)	3,89 $\pm$ 1,67	3,07 $\pm$ 2,00

**TABLA 16****DISTRIBUCION DEL NUMERO DE HIJOS NO ESTUDIADOS**

	CASOS	CONTROLES
NUMERO DE FAMILIAS	36	58
NUMERO DE FAMILIAS INCOMPLETAS Número y (%)	9 (25)	18 (31)
TOTAL DE HIJOS NO ESTUDIADOS Número y (%)		
Varones	14 (29,9)	21 (23,6)
Mujeres	6 (8,2)	6 (6,7)
Total	20 (14,3)	27 (15,2)
TOTAL DE HIJOS ESTUDIADOS		
Varones	67	89
Mujeres	73	89
Total	140	178

TABLA 17

## VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN HIJOS. DATOS GLOBALES

	CASOS (n = 140)	CONTROLES (n = 178)	SE	IC <sub>95%</sub>
CT	184,48±40,24	189,53±42,22	NS	
LDLc	114,73±36,18	114,94±36,01	NS	
HDLc	48,45±14,35	56,27±15,01	0,000	-11,1/-4,55
HDL2	7,86±5,28	11,36±7,01	0,000	-4,90/-2,10
HDL3	40,57±12,61	44,97±12,58	0,002	-7,20/-1,60
ApoAI	150,04±30,17	154,97±34,75	NS	
ApoB	98,33±33,69	97,23±29,53	NS	
TG	116,50±125,02	92,24±51,54	0,03	3,93/44,6
IA (CT/HDLc)	4,14±1,66	3,57±1,25	0,001	0,24/0,89
RAPO (ApoB/ApoAI)	0,68±0,29	0,67±0,35	NS	

Los datos se expresan en mg/dl (media ± desviación estandar)

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

CT = Colesterol total; LDLc = Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

HDLc = Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

HDL2 = Subfracción 2 de la HDL; HDL3 = Subfracción 3 de las HDL

ApoAI = Apolipoproteína AI; ApoB = Apolipoproteína B; TG = Triglicéridos

IA = Índice aterogénico; RAPO = Cociente ApoAI/ApoB



**TABLA 18****VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN HIJOS. VARONES**

	CASOS (n = 67)	CONTROLES (n = 89)	SE	IC <sub>95%</sub>
CT	184,54±42,47	186,74±45,00	NS	
LDLc	118,22±38,53	114,92±39,34	NS	
HDLc	43,90±12,77	50,85±12,60	0,001	-11,0/-2,9
HDL2	7,21±6,10	9,70±5,94	0,01	-4,41/-0,57
HDL3	36,69±10,18	41,11±11,45	0,01	-7,91/-0,93
ApoAI	143,36±28,09	143,26±34,70	NS	
ApoB	108,97±35,47	101,10±33,66	NS	
TG	159,12±166,38	104,60±60,98	0,01	16,7/92,3
IA (CT/HDLc)	4,69±1,88	3,91±1,52	0,006	0,24/1,32
RAPO (ApoB/ApoAI)	0,79±0,31	0,77±0,45	NS	

Los datos se expresan en mg/dl (media ± desviación estandar)

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

CT = Colesterol total; LDLc = Colesterol unido a lipoproteinas de baja densidad

HDLc = Colesterol unido a lipoproteinas de alta densidad

HDL2 = Subfracción 2 de la HDL; HDL3 = Subfracción 3 de las HDL

ApoAI = Apolipoproteina AI; ApoB = Apolipoproteina B; TG = Triglicéridos

IA = Índice aterogénico; RAPO = Cociente ApoAI/ApoB

TABLA 19

## VARIABLES LIPIDICAS Y LIPOPROTEICAS EN HIJOS. MUJERES

	CASOS (n = 73)	CONTROLES (n = 89)	SE	IC <sub>95x</sub>
CT	179,85±37,79	192,34±39,30	0,04	-24,5/-0,44
LDLc	111,68±33,96	114,97±32,57	NS	
HDLc	52,63±14,54	61,70±15,33	0,0001	-13,77/-4,40
HDL2	8,47±4,36	13,00±7,62	0,0001	-6,51/-2,55
HDL3	44,15±13,61	48,79±12,54	0,03	-8,70/-0,57
ApoAI	156,18±30,91	166,69±30,80	0,03	-20,1/-0,89
ApoB	88,71±29,03	93,37±24,31	NS	
TG	77,40±39,51	79,89±36,28	NS	
IA (CT/HDLc)	3,64±1,26	3,25±0,79	0,02	0,07/0,71
RAPO (ApoB/ApoAI)	0,59±0,23	0,57±0,16	NS	

Los datos se expresan en mg/dl (media ± desviación estandar)

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

CT = Colesterol total; LDLc = Colesterol unido a lipoproteinas de baja densidad

HDLc = Colesterol unido a lipoproteinas de alta densidad

HDL2 = Subfracción 2 de la HDL; HDL3 = Subfracción 3 de las HDL

ApoAI = Apolipoproteina AI; ApoB = Apolipoproteina B; TG = Triglicéridos

IA = Índice aterogénico; RAPO = Cociente ApoAI/ApoB

**TABLA 20****VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN HIJOS. DATOS GLOBALES**

	CASOS (n = 140)	CONTROLES (n = 178)	SE	IC <sub>95%</sub>
PAS (mm Hg)	114,05±13,23	112,29±17,01	NS	
PAD (mm Hg)	73,05±10,78	70,21±11,35	0,023	0,37/5,31
IMC	25,45±3,88	24,35±4,26	0,02	0,18/2,01
PA/PP	0,86±0,09	0,82±0,07	0,0001	0,02/0,05

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica

IMC = Índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )

PA/PP = Cociente Perímetro abdominal (cm)/Perímetro de cadera (cm)

**TABLA 21****VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN HIJOS. VARONES**

	<b>CASOS</b> (n = 67)	<b>CONTROLES</b> (n = 89)	<b>SE</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
PAS (mm Hg)	118,20±13,07	117,01±16,00	NS	
PAD (mm Hg)	73,83±12,45	71,13±11,56	NS	
IMC	25,98±3,70	25,28±4,40	NS	
PA/PP	0,89±0,07	0,84±0,06	0,0001	0,029/0,070

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica

IMC = Índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )

PA/PP = Cociente Perímetro abdominal (cm)/Perímetro de cadera (cm)

**TABLA 22****VARIABLES ANTROPOMETRICAS Y DE PRESION ARTERIAL EN HIJOS. MUJERES**

	<b>CASOS (n = 73)</b>	<b>CONTROLES (n = 89)</b>	<b>SE</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
PAS (mm Hg)	110,24±12,27	107,58±16,77	NS	
PAD (mm Hg)	72,34±9,01	69,29±11,13	NS	
IMC	24,96±3,99	23,43±3,92	0,01	0,29/2,76
PA/PP	0,83±0,09	0,80±0,08	0,02	0,003/0,056

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica

IMC = Índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )

PA/PP = Cociente Perímetro abdominal (cm)/Perímetro de cadera (cm)

**TABLA 23****VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN HIJOS. DATOS GLOBALES**

	<b>CASOS</b> (n = 140)	<b>CONTROLES</b> (n = 178)	<b>SE</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
FB (mg/dl)	265,85±57,45	282,50±86,63	0,04	-33,4/ -0.064
GLB (mg/dl)	0,87±0,08	0,88±0,15	NS	
HB (g/dl)	14,58±1,53	14,48±1,46	NS	
Hematocrito (%)	42,17±4,11	42,06±4,05	NS	
VCM (fl)	87,96±4,17	88,08±5,03	NS	
AU (mg/dl)	4,70±1,57	4,88±1,31	NS	

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo (p > 0,05)

FB = Fibrinógeno; GLB = Glucemia basal; HB = Hemoglobina

VCM = Volumen corpuscular medio; AU = Acido úrico

TABLA 24

## VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN HIJOS. VARONES

	CASOS (n = 67)	CONTROLES (n = 89)	SE	IC <sub>95%</sub>
FB (mg/dl)	260,03±60,2	270,54±88,08	NS	
GLB (mg/dl)	0,88±0,09	0,89±0,13	NS	
HB (g/dl)	15,74±0,96	15,44±1,15	NS	
Hematocrito (%)	45,15±2,79	44,61±3,28	NS	
VCM (fl)	87,96±4,63	87,88±5,12	NS	
AU (mg/dl)	5,79±1,32	5,69±1,14	NS	

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

FB = Fibrinógeno; GLB = Glucemia basal; HB = Hemoglobina

VCM = Volumen corpuscular medio; AU = Acido úrico

**TABLA 25****VARIABLES HEMATOLOGICAS Y METABOLICAS EN HIJOS. MUJERES**

	<b>CASOS</b> (n = 73)	<b>CONTROLES</b> (n = 89)	<b>SE</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
FB (mg/dl)	271,27±54,84	294,34±84,00	0,04	-44,1/-2,07
GLB (mg/dl)	0,87±0,07	0,88±0,17	NS	
HB (g/dl)	13,51±1,12	13,53±1,04	NS	
Hematocrito (%)	39,49±3,15	39,55±3,05	NS	
VCM (fl)	87,96±3,75	88,28±4,95	NS	
AU (mg/dl)	3,76±1,09	4,09±0,92	0,04	-0,64/-0,018

Los datos se expresan como media ± desviación estandar

SE = Significación estadística

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

FB = Fibrinógeno; GLB = Glucemia basal; HB = Hemoglobina

VCM = Volumen corpuscular medio; AU = Acido úrico

**TABLA 26****VARIABLES DE ESTILO DE VIDA EN HIJOS. DATOS GLOBALES**

<b>VARIABLES (número y %)</b>	<b>CASOS (n = 140)</b>	<b>CONTROLES (n = 178)</b>	<b>SE</b>
TABAQUISMO	58 (41,4)	61 (34,3)	NS
CONSUMO ALCOHOL	14 (10,0)	9 (5,1)	NS
SEDENTARISMO	80 (57,1)	103 (57,9)	NS
ANTICONCEPCION ORAL	4 (2,9)	7 (3,9)	NS

SE = Significación estadística

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

**TABLA 27****VARIABLES DE ESTILO DE VIDA EN HIJOS. VARONES**

<b>VARIABLES (número y %)</b>	<b>CASOS (n = 67)</b>	<b>CONTROLES (n = 89)</b>	<b>SE</b>	<b>OR (IC)</b>
TABAQUISMO	38 (56,7)	33 (37,1)	0,01	2,22 (1,16-4,24)
CONSUMO ALCOHOL	14 (20,9)	8 (9,0)	0,03	2,67 (1,05-6,81)
SEDENTARISMO	33 (49,3)	34 (38,2)	NS	

SE = Significación estadística

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

OR = Odds Ratio

IC = Intervalo de confianza (calculado al 95 %)

**TABLA 28****VARIABLES DE ESTILO DE VIDA EN HIJOS. MUJERES**

<b>VARIABLES (número y %)</b>	<b>CASOS (n = 73)</b>	<b>CONTROLES (n = 89)</b>	<b>SE</b>
TABAQUISMO	20 (27,4)	28 (31,5)	NS
CONSUMO ALCOHOL	0 (0,0)	1 (1,1)	NS
SEDENTARISMO	47 (64,4)	69 (77,5)	NS
ANTICONCEPCION ORAL	4 (5,5)	7 (7,9)	NS

SE = Significación estadística

NS = Estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ )

**TABLA 29**

**FACTORES PREDICTIVOS DE LA PRESENCIA DE AVC ISQUEMICO EN UNO DE LOS PADRES. MODELO DE REGRESION LOGISTICA**

VARIABLE	Coefficiente Regresion Beta	EE Beta	OR	p
EDAD	0,058	0,018	1,060	0,017
SEXO	- 0,527	0,258	0,590	0,041
HDLc	- 0,030	0,010	0,969	0,004
HDL <sub>2</sub>	- 0,062	0,025	0,939	0,014
Constante	0,717	0,702		0,307

EE = Error estandar

HDLc = Colesterol unido a lipoproteinas de alta densidad

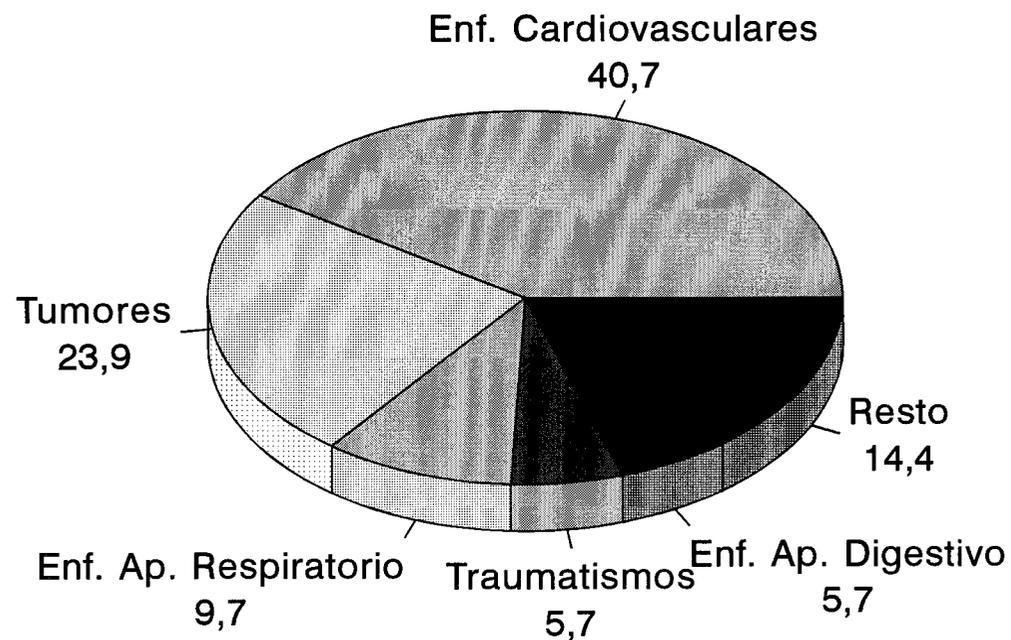
HDL<sub>2</sub> = Subfracción 2 de las lipoproteinas de alta densidad

OR = Odds Ratio

# FIGURA 1

## CAUSAS PRINCIPALES DE MUERTE EN ESPAÑA VARONES Y MUJERES. ESPAÑA. 1990

---

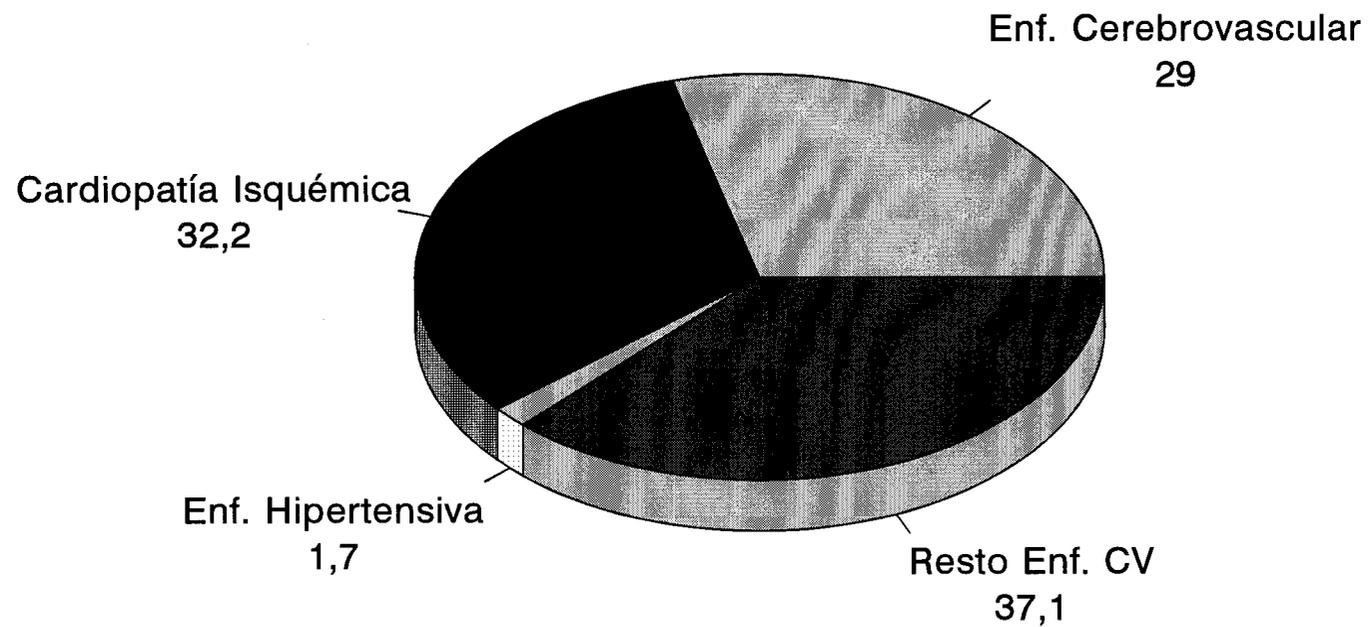


Tomado de Reyes López M et al (181)

## FIGURA 2

### MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES VARONES. ESPAÑA. 1990

---



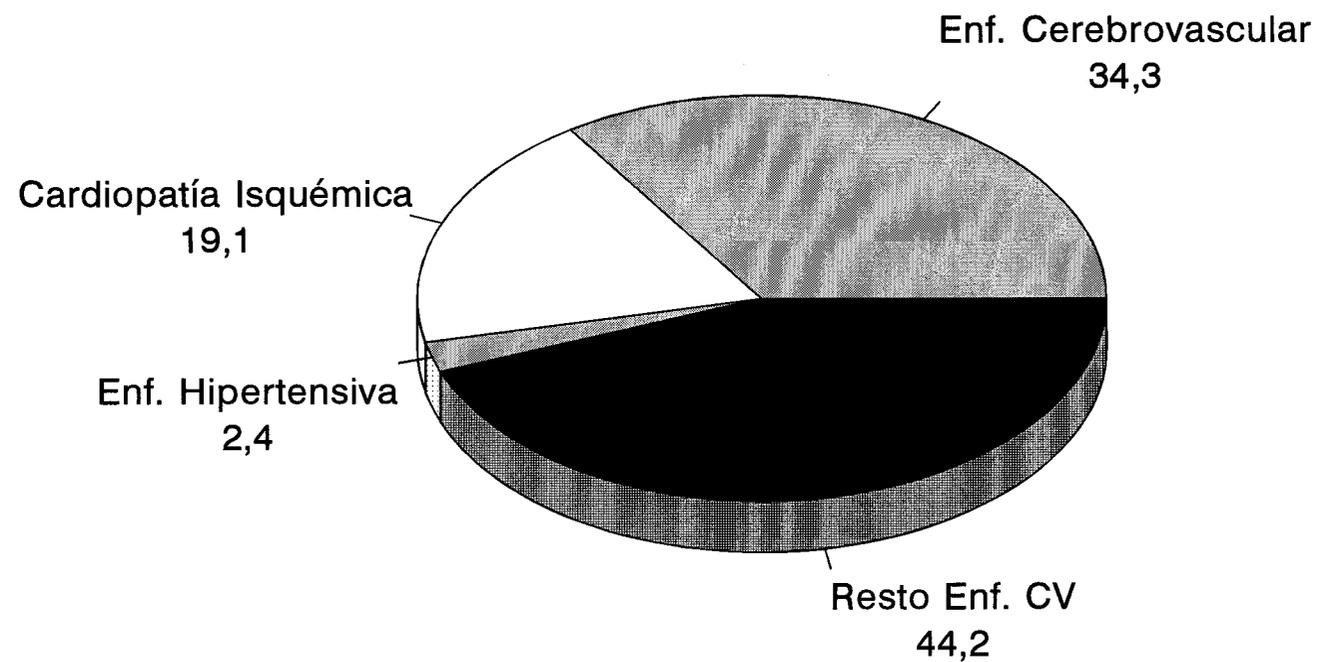
Tomado de Reyes López M et al (181)

# FIGURA 3

## MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

### MUJERES. ESPAÑA. 1990

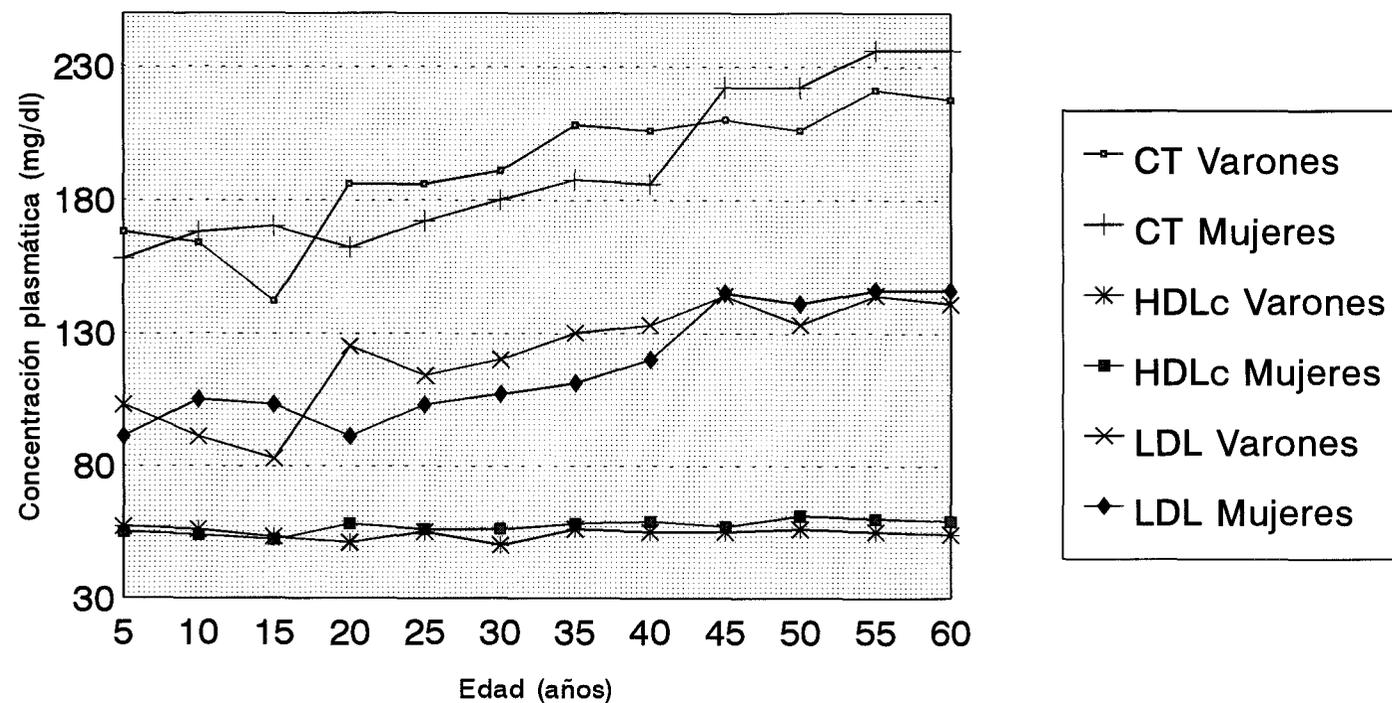
---



Tomado de Reyes López M et al (181)

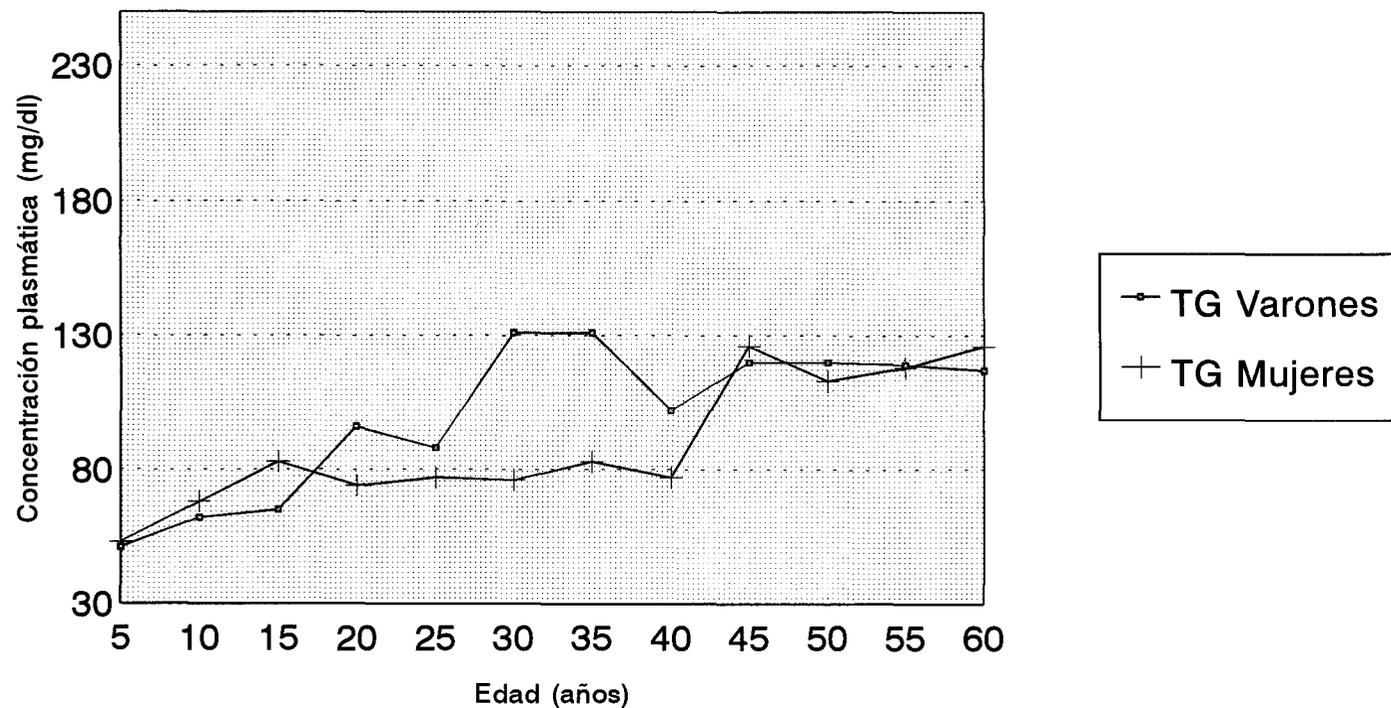
# FIGURA 4

## CAMBIOS DE LOS NIVELES LIPIDICOS CON LA EDAD SEGUN SEXO



Connor SJ et al.  
Circulation. 1982; 65: 1290-1298

**FIGURA 5**  
**CAMBIOS DE LOS NIVELES DE TRIGLICERIDOS CON LA EDAD SEGUN SEXO**



Connor SJ et al  
Circulation. 1982; 65: 1290-1298

## **DISCUSSION**

## DISCUSION

Las EVC constituyen en España una importante causa de muerte, por delante de las enfermedades isquémicas del corazón<sup>182</sup>. Esto tiene paralelismo cuando se acude a las comparaciones internacionales, ya que nuestro país se encuentra en una zona relativamente baja en lo que se refiere a la CI (tabla 1) y sin embargo, en cuanto a la mortalidad por EVC nos encontramos con tasas, no sólo superiores a las generadas por la CI, sino además, relativamente elevadas en comparación a las existentes en otras naciones europeas<sup>275,276,277,278</sup> (tabla 2).

Aparte de ser una importante causa de muerte, las EVC producen una gran discapacidad, precisando programas de rehabilitación complejos con el fin de recuperar la mayor autonomía posible y obtener la reinserción social.

Por todo ello debe ser prioritario dirigir todos nuestros esfuerzos hacia la prevención de la enfermedad, intentando conocer aquellos FR que predisponen a padecerla para actuar sobre ellos, pero también, investigando otros FR no conocidos que puedan hacer que los descendientes de estos pacientes sean susceptibles a la enfermedad, practicando de esta forma prevención primaria.

El papel de los lípidos plasmáticos como FR de la EVC no está definitivamente aclarado. Existen evidencias<sup>205</sup> de que el incremento de los niveles de CT y/o de las LDL constituyen un FR de la ECV isquémica en ciertas poblaciones (varones jóvenes en sociedades occidentales), pero no en otras (poblaciones asiáticas). Tell et al<sup>300</sup>, tras una amplia revisión de la literatura, afirman que tal relación existe y que es más fuerte en los individuos mayores que en los más jóvenes; sin embargo refieren que la naturaleza específica de esta asociación es oscura, ya que los trabajos no son fácilmente comparables. Existen múltiples

estudios prospectivos<sup>252,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310</sup> que analizan el papel de los lípidos plasmáticos como FR de la EVC con resultados muy diversos y en ocasiones contrapuestos.

Esta incertidumbre del CT como FR de la EVC contrasta con el consistente papel que desempeña en el desarrollo de la CI, y esto puede ser en parte explicado por la distinta potencia del CT como FR para las dos enfermedades, que parece ser un FR menos potente para el ictus isquémico que para la CI<sup>311</sup>. En nuestro Hospital se llevó a cabo un estudio sobre 355 pacientes ingresados por sufrir un AVC isquémico. Las modificaciones lipídicas detectadas con más frecuencia<sup>312</sup> fueron el descenso de las HDL, a expensas de las HDL<sub>2</sub>, sin modificaciones de las HDL<sub>3</sub> e incremento de las LDL y de la apo B sin perturbación de la apo A. En un reciente estudio prospectivo<sup>257</sup>, sólo concentraciones relativamente altas de CT fueron asociadas con un incremento significativo del riesgo de ictus isquémico (CT > 307 mg/dl), mientras las HDL se asociaba de forma negativa, a diferencia del estudio de Framingham<sup>258</sup> que no encontró ningún tipo de asociación entre HDL e ictus. Ultimamente, muchos de los trabajos<sup>268,313,314,315</sup> que estudian el perfil lipídico en los pacientes con ictus, lo hacen separando los distintos subtipos, dada la heterogeneidad de los mecanismos etiopatogénicos implicados en cada uno de ellos. El subtipo con el perfil lipoproteico más parecido al de la CI, y por tanto de mayor riesgo cardiovascular, es el infarto aterotrombótico, es decir, el ictus isquémico debido a estenosis u oclusión de la arteria interna o arterias vertebrales.

En un interesante estudio<sup>313</sup> se analizaba por separado los perfiles lipoproteicos de los distintos tipos de ictus, siendo el grupo con IAT el que presentaba mayores niveles medios de CT, TG y apo B, de forma significativa. Aunque las HDL fueron más bajas en este grupo, la diferen-

cia no llegó a ser ES. Se han comunicado bajos niveles de HDL en ictus isquémicos<sup>255,264,316</sup> y en AIT<sup>317</sup>. En nuestro estudio se tomó los AVC aterotrombótico como criterio de inclusión en los padres casos, dado que su patogenia es similar a la CI, y por tanto, es más lógica la comparación de nuestros resultados con los obtenidos en los numerosos estudios realizados en hijos de padres con CI.

Los estudios de lípidos y lipoproteínas en familiares de primer grado de pacientes con manifestaciones clínicas de AE precoz se han prodigado en la CI, pero no así en la EVC, quizás por no existir una importante consistencia en los hallazgos que relacionan la EVC y las alteraciones en los niveles de lipoproteínas. Esta escasez de estudios, en relación a la EVC, también puede ser motivada por la heterogeneidad nosológica de la EVC, con sus distintos mecanismos patogénicos, en contraposición a la homogeneidad de la CI. Asimismo, también es posible que debido a que, con frecuencia, el desarrollo de lesiones arterioscleróticas en las grandes arterias cerebrales aparecen con posterioridad al de las arterias coronarias<sup>318</sup>, las manifestaciones clínicas de la EVC se consideren propias del envejecimiento y no tan "patológicas" como la CI.

Un gran número de investigaciones<sup>203,213,319,320</sup> han tratado de aclarar el papel de los factores genéticos en la aparición del ictus. Algunos de estos estudios no han observado que los factores genéticos sean importantes<sup>203,319,320</sup>, otros como el reciente de Graffagnino et al<sup>321</sup> encuentran que, a pesar de que el antecedente familiar de CI o ECV no fue un FR independiente, sí fue un excelente marcador de la presencia de otros FR, lo que es razonable dado que muchos de estos FR (dislipemia, HTA y DM) presentan una agregación familiar<sup>322,323</sup> que probablemente reflejen los efectos conjuntos de factores ambientales y genéticos. Sólo encontraron como FR independientes la HTA, la CI, el tabaquismo y la

hiperlipemia. Llamativamente observaron que el antecedente familiar de CI o EVC era un buen marcador de la presencia de hiperlipemia, al detectarse más frecuentemente, de forma significativa, en los individuos hiperlipémicos que en aquéllos sin historia de hiperlipemia. Se han publicado estudios que presentaron el antecedente familiar de ictus como un significativo FR independiente, particularmente si se trataba del antecedente familiar materno<sup>210,324</sup>. Por tanto, la agregación de múltiples FR para el ictus en familiares de primer grado de pacientes con infarto cerebral y/o AIT justificaría la implantación de programas de prevención en esta población de alto riesgo cardiovascular.

La CI tiende a presentarse en forma de agregación familiar, particularmente cuando tiene lugar en sujetos jóvenes<sup>145,325</sup>. Algo similar parece ocurrir con la EVC, ya que diversos estudios sugieren que el ictus ocurre más frecuentemente entre los familiares de primer grado de pacientes con ictus que en la población general<sup>319,326</sup>. Como se ha dicho anteriormente, en ambas enfermedades esta agregación familiar puede ser explicada, en gran parte, por la agregación familiar de sus FR. Entre ellos figuran las dislipemias. La agregación familiar lípidos y lipoproteínas ha sido repetidamente demostrada, tanto en estudios llevados a cabo en la población general<sup>147,327</sup> como en familias de pacientes con CI precoz<sup>127,155,165</sup>, y sugieren que tanto componentes ambientales como genéticos son importantes en la determinación de sus niveles plasmáticos. Por todo este razonamiento anterior nos pareció de gran interés el estudio lipoproteico en hijos de pacientes que habían padecido un episodio de AVC isquémico precoz, ya que no había sido motivo de estudio de ninguna otra investigación. Se fijó como criterio de precocidad la presentación del episodio de AVC a una edad inferior a 60 años, tanto en mujeres como en varones. El establecimiento de prematuridad de la

aparición de la CI varía desde estudios que la fijan a una edad inferior a 50 años<sup>159</sup> a otros que la fijan a los 60 años<sup>327</sup>, aunque la mayoría de los autores la sitúan a los 55 años<sup>163,328</sup>. Al tomar la edad de 60 años hemos considerado que las manifestaciones clínicas de la patología vascular cerebral arteriosclerótica son más tardías<sup>318</sup>.

Cabe señalar, que en el estudio de los familiares de los pacientes con manifestación clínica de AE precoz (CI o EVC) no es frecuente encontrar hiperlipemias familiares. Goldstein y Brown<sup>329,330</sup> demostraron alteraciones genéticas de carácter monogénico en aproximadamente el 20% de los enfermos con CI antes de los 60 años, y sólo entre el 25 y el 50% de los parientes de primer grado de estos enfermos tienen el riesgo de padecer tal dislipemia. El origen del 80% de los casos restantes de CI es multifactorial. En éstos, rara vez el elemento genético predisponente se manifiesta por sí mismo, sino que necesita la interacción de fenómenos ambientales, que pueden ser múltiples. En las dislipemias poligénicas no existe, como en las monogénicas, una separación clara entre sanos y afectados, sino que la distribución es continua, siendo los niveles de lípidos ligera o moderadamente más altos que en los controles. En las hiperlipemias esporádicas, los niveles de lípidos en los familiares de primer grado no muestran diferencias con los niveles de los controles. En un estudio, llevado a cabo por Schaefer et al<sup>331</sup>, se analizó la frecuencia de anomalías familiares de lipoproteínas en familiares de pacientes con CI prematura, no encontrando dislipemia familiar en el 43% de los casos.

Con respecto a nuestro trabajo, se pueden hacer las siguientes consideraciones metodológicas: Se trata de un estudio transversal, por lo que tiene los inconvenientes propios de este tipo de estudio, donde la falta de secuencia temporal dificulta la interpretación de una

posible relación causa-efecto. Por otro lado, se consideró oportuno la constitución del grupo control por grupos familiares de hermanos, al igual que en el grupo caso, dada la posibilidad de que la agregabilidad familiar de los FR influyera en los resultados si el grupo control hubiera sido formado con individuos no sujetos a grupos de familia. Si bien, algunos estudios<sup>157,165</sup> utilizan un grupo control no familiar, la mayor parte de las publicaciones<sup>155,158</sup> responden al diseño de nuestro trabajo. También, nos parece oportuno reseñar que los padres casos con **AVC** que incluimos en el estudio eran casos prevalentes de la enfermedad, por lo que sus familiares podían haber modificado sus hábitos de vida (dieta, consumo de alcohol y tabaco, actividad física) a partir de la aparición de la enfermedad.

Como el estudio fue diseñado para realizarse en una zona geográfica determinada (zona básica de salud) y en un período de 2 años, se estableció el estudio de las familias con casos prevalentes de la enfermedad, para que, de esta manera, nos pudiera proporcionar el tamaño de la muestra calculado, que no hubiera sido posible con las familias de los casos incidentes. Asimismo, creemos que fue acertado la elección de las familias controles entre aquellas que residen en la misma zona geográfica que las familias casos, evitando así posibles sesgos y factores de confusión incontrolados. Por último, en el análisis estadístico y para la predicción de la variable independiente (**AVC** en uno de los padres) se utilizó la regresión logística, que es un método flexible y que facilita la interpretación biológica de los resultados. Las variables independientes o predictoras contribuyen a explicar la variable de respuesta o dependiente. Hay tres métodos para llegar al "mejor modelo": El de incorporación progresiva (Forward) parte de una variable y añade a cada paso una nueva, hasta que ninguna de las

restantes aporte significación. El de eliminación progresiva (Backward) parte de todas las variables y elimina en cada paso la que menos contribuye. El paso a paso (Stepwise), combinación de ambos, comprueba en cada etapa el efecto significativo o no de la inclusión de una nueva variable y la exclusión de las ya presentes. Este último fue el utilizado por nosotros. De todas formas, la responsabilidad última de elegir el mejor modelo recae en el investigador y exige un buen conocimiento del comportamiento de las variables y del efecto de cada una sobre las demás. En general, se busca el modelo más simple que a su vez produzca un buen ajuste<sup>332</sup>.

Teniendo en cuenta que uno de los objetivos del estudio era averiguar si los hijos de pacientes con una **AVC** precoz presentaban un perfil y lipoproteico de mayor riesgo cardiovascular, el hallazgo de mayor relevancia en nuestro estudio ha sido encontrar niveles más bajos de **HDL** y de sus subfracciones en los hijos casos respecto a los controles, estas diferencias eran ES tanto en varones como en mujeres. En el total de hijos, los niveles de **HDL** eran de  $48,45 \pm 14,35$  en casos frente a  $56,27 \pm 15,01$  en controles, diferencias muy significativas ( $p < 0,0001$ ). Al diferenciar por sexo, las diferencias mantenían similares niveles de significación estadística. La subfracción **HDL<sub>2</sub>** presentaba niveles de  $7,86 \pm 5,28$  en hijos casos y  $11,36 \pm 7,01$  en controles, diferencia también muy significativa ( $p < 0,0001$ ), que se mantenía, aunque con menor grado de significación, en varones ( $p = 0,01$ ) al separar por sexo. Con respecto a la **HDL<sub>3</sub>**, los valores se distribuyeron en  $40,57 \pm 12,61$  por los casos y  $44,97 \pm 12,58$  por los controles ( $p = 0,002$ ), y aunque las diferencias permanecieron ES, disminuyó el nivel de significación en ambos sexos por separado. Estas observaciones son las más consistentes y hacia su búsqueda se dirigen la mayoría de los

trabajos<sup>156,157,163</sup> que se han interesado en el tema. Ya conocemos la relación inversa entre los niveles de HDL y el riesgo de padecer enfermedad coronaria<sup>51,333,334</sup>. Esta asociación es independiente de los valores de las otras LP<sup>335</sup> y su poder predictivo no disminuye con la edad, a diferencia de lo que parece suceder con el CT<sup>97</sup>. Aunque, siempre se había hablado que la HDL<sub>2</sub> era la subfracción antiaterogénica, estudios recientes sugieren que tanto la HDL<sub>2</sub> como la HDL<sub>3</sub> se relacionan inversamente con el riesgo coronario<sup>103</sup>.

Se encontró grandes dificultades cuando se trató de comparar nuestros resultados con estudios similares, ya que se tuvo que acudir a los realizados en hijos de pacientes con CI. Entre los trabajos que encuentran bajos niveles de HDL en los hijos de pacientes con CI figura el de Nupuf y Sutherland<sup>158</sup>, estos bajos niveles fueron independientes de la cifra de TG en ayunas, obesidad, ingesta de alcohol, actividad física y tabaquismo. Otros autores<sup>156,157</sup> encuentran bajos niveles de HDL en los familiares de primer grado de pacientes con CI, excepto en las mujeres de 20 a 39 años, argumentando que en ellas la enfermedad coronaria se desarrolla con una demora de 15 a 20 años respecto a los varones. En nuestro trabajo no fue posible estudiar otros grupos de edad, pues el 82% de las mujeres y el 90% de los varones se encontraban en ese intervalo (20 a 39 años).

Pometta et al<sup>163</sup> observaron una significativa correlación entre los niveles de HDL de los padres (uno de ellos padecía de CI precoz) y los hijos menores de 20 años, mientras que con los hijos de 20 años o más la correlación no fue significativa, tampoco lo fue la correlación entre esposos, y además encontraron que los hijos de los padres con más bajo colesterol tenían también más bajo colesterol que el resto de los hijos, independiente de los factores ambientales conocidos que alteran las

cifras de HDL. Teniendo en cuenta esto último, y que los hijos de 20 años y más no comparten con el resto de la familia factores ambientales, que influyen en el nivel de HDL, por no vivir en el mismo domicilio, unido a que los cónyuges no poseen el mismo fondo genético que sus esposos con CI, nos lleva a pensar que los factores genéticos son importantes para la determinación de los niveles de HDL en las familias de pacientes con CI.

Hay estudios que no encuentran diferencias significativas en los niveles de HDL entre hijos casos e hijos controles<sup>155</sup> y sí niveles más altos de CT y LDL en los hijos casos, que no detectamos nosotros, apuntando la posibilidad de que el descenso de las HDL pueda ocurrir a lo largo de la etapa adulta, cuando fueran sensibles a factores, causantes de tal descenso, que principalmente, actuarían en esa etapa de la vida. Sin embargo, los resultados de otros estudios presentaron que los pacientes con CI tienden a tener hijos e incluso nietos con menores niveles de HDL<sup>157,175</sup>.

En algunos trabajos<sup>164</sup>, se ha comprobado que la interacción historia familiar de CI con las HDL es un importante predictor negativo de la aparición de CI. La HDL fue un significativo predictor negativo, pero sólo en los sujetos que tenían una historia familiar positiva. Por lo que los autores concluyen que la agregación familiar de la CI puede ser parcialmente mediada por las HDL.

Los más importantes factores que afectan a los niveles de HDL son el tabaquismo<sup>336</sup>, el consumo de alcohol<sup>338</sup>, la actividad física<sup>338</sup> y la obesidad<sup>339</sup>. En nuestro análisis global, no se halló diferencias significativas, entre hijos casos e hijos controles, en ninguna de estas variables. Sin embargo en los varones, en el grupo de hijos casos, hubo una mayor proporción de sujetos con considerables hábitos enólico

( $p=0,01$ ) y tabáquico ( $p= 0,03$ ), que no se detecta en las mujeres. Se sabe que el consumo de alcohol influye en los niveles de algunas LP. Así, uno de los principales efectos del alcohol es el aumento de los niveles plasmáticos de LP ricas en TG<sup>340</sup>, que se produce fundamentalmente con la ingesta de grandes dosis, mientras que el consumo moderado provoca pocos cambios<sup>341</sup>. En nuestro estudio, los niveles de TG fueron significativamente mayores en los hijos casos que en los hijos controles, a expensas de los varones, que precisamente presentaban mayor porcentaje de bebedores habituales. Sobre las LDL, el efecto del alcohol es irrelevante<sup>342</sup>, aunque el consumo elevado tiende a disminuir sus niveles<sup>343</sup>. El estudio no apreció diferencias entre los grupos respecto de esta variable lipoproteica. A diferencia de lo que ocurre con las otras LP, los niveles de HDL tienen una estrecha relación con la ingesta de alcohol, en el sentido de incremento de los niveles de HDL con el aumento del consumo etílico<sup>344,345</sup>. Los niveles de HDL en los abstemios son inferiores en aproximadamente 10 mg/dl a los de las personas que toman tres consumiciones por día<sup>341</sup>. Actualmente, hay tendencia a aceptar que el consumo crónico de alcohol produce elevación de ambas subfracciones<sup>346</sup>, la diferencia parece encontrarse en la dosis de alcohol/ día, es decir, en los grandes bebedores se produce una elevación, principalmente de las HDL<sub>2</sub>, mientras en los bebedores moderados, el efecto es más evidente en las HDL<sub>3</sub><sup>347</sup>. En el presente estudio, no parece que el consumo de alcohol influya en los resultados, puesto que en el grupo con mayor número de bebedores (hijos varones casos), los niveles de HDL y sus subfracciones fueron más bajos. Entre los determinantes de los niveles de FB se encuentra la ingesta moderada de alcohol<sup>348</sup>, que se asocia con un descenso en sus niveles. No podemos determinar su influencia sobre nuestros hallazgos, ya que no hubo diferencias en los niveles de FB entre el grupo

de hijos casos y el grupo de los controles, y además el grupo de hijos casos varones que fue el que más bebió, también fue el que más fumó, siendo el tabaco el más potente determinante de los niveles de FB en personas sanas<sup>349</sup>, en sentido inverso al del alcohol.

En líneas generales, puede decirse que existe acuerdo, para aceptar que en los fumadores se asiste a un incremento lento y progresivo en las concentraciones de TG<sup>350</sup>. Otro de los hallazgos, referido como habitual, es la baja concentración de HDL en el fumador<sup>351</sup>, afectando a ambas subfracciones, pero sobre todo a la HDL<sub>2</sub>. La mayoría de los autores no han encontrado diferencias significativas respecto a los niveles de CT y LDL, entre fumadores y no fumadores<sup>352</sup>. En cuanto a las apo AI y B, existen publicaciones de trabajos en los que se señala un aumento de la apo B y un descenso de la apo A<sup>353,354</sup>. El efecto del tabaco sobre los TG podría explicar los mayores niveles de los mismos obtenidos en el grupo de varones casos.

Otra de las variables a considerar por su relación con el metabolismo lipoproteico es la obesidad, que se asocia con un perfil lipoproteico desfavorable, sobre todo por el aumento de los TG y reducción de las HDL<sup>354</sup>. Según el IMC, la obesidad se puede clasificar (propuesto por la American Heart Association bajo las indicaciones de Bray<sup>355</sup>) en obesidad clase 1 (IMC= 25-30), obesidad clase 2 (IMC= 30-35), clase 3 (IMC= 35-40) y clase 4 (IMC= mayor de 40). Vague<sup>356</sup> hizo una clasificación antómica de la obesidad, distinguiendo la obesidad androide, que se caracteriza por un aumento de la grasa en tronco y abdomen, y la tipo ginoide, que distribuye la grasa corporal en la región glúteo-femoral. El papel de la obesidad como FR cardiovascular ha sido analizado por estudios ya clásicos<sup>357</sup>. La obesidad ha sido asociada con alteraciones de la TA y metabólicas, como dislipemias e intolerancia a

los hidratos de carbono, que a su vez se han identificado como FR cardiovascular, por lo que estos trastornos pueden mediar en su papel como FR. Sin embargo, la obesidad se comportó como un FR independiente para la CI en estudios prospectivos de largo período de observación, como el estudio de Manitoba<sup>357</sup> y el estudio de Framingham<sup>358</sup>, ambos con un período de seguimiento de 26 años. Desde que en los trabajos realizados en Goteborg<sup>359,360</sup> se comprobó que el tipo de distribución de la grasa corporal se mostraba como un independiente predictor de enfermedades cardiovasculares, su determinación ha ido cobrando más importancia, incluyéndose junto al **IMC**, en la gran mayoría de los trabajos de investigación que tratan sobre los FR cardiovascular. En algunos estudios<sup>361</sup>, se establece en 0,95 el índice con riesgo de asociación a enfermedad cardiovascular. En nuestra investigación, aunque las medias del **IMC** (menores de 25) en los dos grupos de hijos no se encontraban dentro del intervalo establecido para la obesidad, se halló una media del **IMC** superior, de forma ES, en el grupo de las mujeres casos con respecto al de las mujeres controles, que se acompañaba de un índice cintura/cadera también mayor, es decir, con un patrón más androide en la distribución de la grasa corporal. En los varones, no hubo diferencias en el **IMC**, entre casos y controles, aunque el índice cintura/cadera siguió la misma tendencia que en las mujeres. En un estudio de nuestra zona<sup>281</sup>, este índice fue significativamente más elevado en los individuos con antecedente personal de enfermedad cardiovascular.

La influencia de la dieta no ha sido evaluada en nuestro estudio. Al proceder los 2 grupos que se comparan de una zona geográfica muy concreta, se pensó que las diferencias no iban a ser importantes. De otra parte, existen trabajos, como el realizado en escolares de Ginebra<sup>362</sup>, que no encuentran diferencias en los niveles de **HDL** y **apo A** entre niños de

origen suizo e italiano, que representan 2 grupos étnicos con grandes diferencias en hábitos dietéticos. Los hábitos dietéticos de nuestra zona básica de salud fueron estudiados en 1992<sup>281</sup>. Entre las conclusiones figuraba, que el tipo de dieta prevalente en la zona era hipercalórica, rica en grasas saturadas, monoinsaturadas y en colesterol, siendo escasa la ingesta de ácidos grasos polinsaturados y de fibra.

Por otra parte, los niveles de HDL están más sujetos a los cambios del balance energético (obesidad e inactividad física) que a los de la composición de la dieta<sup>363</sup>.

Otros autores<sup>364</sup>, consideran además, otros factores influyentes en los niveles de HDL, como son la DM, la toma de anticonceptivos orales hormonales y la cifra de TG en ayunas. La DM tipo II cursa a menudo con descenso de los niveles de HDL, aunque exista buena compensación metabólica, mientras en la DM tipo I hay niveles de HDL normales si existe buen control, y descienden durante los períodos de descompensación<sup>365</sup>. No parece que este factor influya en nuestros resultados, ya que sólo 2 mujeres casos presentaban la enfermedad, una en tratamiento con dieta y la otra con dieta más insulina, ambas con buen control metabólico. La influencia, que la anticoncepción oral hormonal pueda tener sobre los niveles de HDL, va a depender, fundamentalmente, del preparado<sup>365</sup>, produciendo mayor aumento en las HDL, aquellos preparados con mayor contenido en estrógenos que en progestágenos. Las mujeres con anticoncepción oral hormonal en el grupo de los casos fueron 5 (6,8%), y en el grupo de controles 7 (7,8%), por tanto, tampoco es probable que influyan en los resultados.

El metabolismo de las HDL y el de las LP ricas en TG están estrechamente relacionados, ya que la lipólisis de los quilomicrones y las VLDL produce remanentes de superficie, los cuáles son uno de los

precursores de las HDL<sup>367</sup>. La presencia de grandes cantidades de LP ricas en TG agota los ésteres de colesterol de las HDL, y al ser los TG fácilmente hidrolizados por la lipasa hepática, produce una disminución de las HDL<sub>2</sub><sup>368</sup>. El análisis univariante de nuestros datos nos mostró un aumento significativo de TG en los hijos varones respecto a los hijos casos. El modelo multivariante de regresión logística (tabla 29), al tener en cuenta otras variables, hace desaparecer estas diferencias en las cifras de TG, por lo que esta lipoproteína no se presenta como variable predictora en el modelo final. Las otras variables cualitativas, que afectan a los niveles de HDL (obesidad, actividad física e ingesta de alcohol), tampoco son requeridas en el modelo final de este análisis multivariante.

La apo AI y apo B se correlacionan respectivamente, con las HDL y la LDL, dado que son su componente proteico fundamental. Los estudios que han tratado de averiguar si las LP constituían un FR para la EVC, quizás más preocupados por conocer si tal relación existía con el CT, LDL, TG y HDL, se han olvidado prácticamente de ellas. En cambio, sí han sido estudiadas en relación a la CI. Diversos autores atribuyen a estas apoproteínas mejor valor indicativo del riesgo de padecer CI que los valores de LDL y HDL<sup>369</sup>. También han sido objeto de estudio en hijos de pacientes con CI, mostrándose incluso, con más capacidad predictiva de la CI de los padres<sup>167,168</sup> que el resto de las LP, sobresaliendo el cociente apo B/apo AI<sup>167</sup>, que se ha mostrado como el parámetro bioquímico más útil en la predicción del riesgo de padecer alguna manifestación clínica de AE<sup>178</sup>, estando alterada también, en hijos de padres con CI<sup>178,165</sup>. En nuestro estudio, sólo se detectó una media en los niveles de apo AI en las mujeres casos inferior a la de las mujeres controles (p= 0,03).

El otro cociente de LP utilizado fue el CT/HDL, llamado también

índice aterogénico. Tanto en el estudio PROCAM<sup>364</sup> como el de Framingham<sup>97</sup> se considera que es el que mejor expresa el riesgo asociado a las dos variables. Nuestro trabajo no mostró diferencias entre ambos grupos, ni en mujeres ni en varones.

En el análisis de regresión logística se utilizó el método paso a paso (stepwise). Se comprobó que el modelo que mejor se adapta a nuestros resultados es el que aparece en la tabla 29. Se observó que, controlando por edad y sexo, los niveles de HDL y HDL<sub>2</sub> se comportan como factores predictores de ser hijo de paciente con AVC. En otros estudios<sup>155,167,168</sup>, realizados en hijos de padres con CI, la HDL no se comportó como variable predictora de la aparición de CI en los padres, presentándose la apo B<sup>168</sup>, la razón apo B/ apo AI<sup>167</sup> y CT<sup>155</sup> como las mejores predictoras. El resultado de nuestro análisis es consistente con el importante e independiente papel predictor que desempeña las HDL en el riesgo de CI<sup>98,364</sup>. En el estudio de Framingham<sup>98</sup>, se calculó que cada aumento de 1 mg/dl en las HDL se asoció con un importante descenso de la CI de un 2% en los hombres y de un 3% en las mujeres. Con respecto a la HDL<sub>2</sub>, únicamente comentar que es la subfracción que se correlaciona inversamente con el riesgo cardiovascular<sup>102</sup>, aunque como se ha referido anteriormente, hay estudios que señalan que ambas subfracciones (HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>) se caracterizan por ello<sup>103</sup>. Un aspecto que se debe comentar, en relación con las características de los dos grupos que se comparan, es la diferente edad media, siendo en los hijos casos mayor que en los controles (26,79 ± 6,47 y 24,30 ± 6,90) (p=0.001). Al comparar por sexo, observamos que esta diferencia se debe fundamentalmente al grupo de varones (28,28 ± 6,06 vs 22,98 ± 6,60) (p= 0,0001), mientras que en las mujeres la diferencia prácticamente no existe (25,42 ± 6,57 y 25,62 ± 6,98). Sin embargo, no creemos que esta diferencia influya en los

resultados, ya que, por una parte, la media de edad de ambos grupos se encuentra dentro de la misma década, y por otro lado, no sólo no aparecen nuevas variables cuantitativas significativas en los varones con respecto al análisis global, sino que las que salían significativas en ellos se mantienen en las mujeres, incluso aparecen en estas otras, como los TG, que no eran significativas en varones. Mientras los niveles de CT, LDL y TG sí se alteran con la edad, aumentando en líneas generales conforme aumenta esta<sup>290,291</sup>, no ocurre lo mismo con las HDL, cuyos niveles se mantienen bastante constantes en todas las décadas<sup>290,291,364</sup>, presentando sus variaciones más importantes en la pubertad y menopausia femenina (probablemente por causa hormonal), manteniendo a lo largo de todo el período de fertilidad unas concentraciones plasmáticas superiores a las de los varones<sup>370</sup>. Esto último afecta poco a nuestro estudio, ya que las mujeres casos con 14 años de edad o menos fueron sólo 3 y no hubo ninguna mujer menopáusicas. En relación a lo anterior, se observa en nuestro estudio importantes diferencias en los niveles medios de HDL al comparar por sexo; en el grupo casos=  $43,90 \pm 12,77$  en varones y  $52,63 \pm 14,54$  en mujeres, mientras en el grupo control=  $50,85 \pm 12,60$  en varones y  $61,70 \pm 15,33$  en mujeres).

No se ha encontrado explicación para los mayores niveles de AU, FB y CT en el grupo de mujeres controles respecto al grupo de mujeres casos, aunque el nivel de significación que presentan ( $p= 0,04$ ) está próximo a la no significación estadística. Por otro lado, ninguna de estas variables se incluyeron en el modelo final del análisis de regresión logística.

Aunque el trabajo, no se diseñó para realizar una valoración comparativa de las características en cuanto a riesgo cardiovascular de los padres casos, es interesante destacar que, al compararlos con los

padres controles, en mujeres casos se observaron similares alteraciones lipoproteicas que en sus hijos; es decir, niveles significativamente más bajos que en los individuos controles de HDL y sus subfracciones (HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>), mientras que en los padres casos varones únicamente se detectó un descenso significativo de la HDL<sub>3</sub>. Al igual que en las hijas casos, sus madres presentaron valores de FB y AU sorprendentemente más bajos que los controles.

Hasta ahora, sólo habíamos comparado nuestros resultados con los de aquellos trabajos realizados en hijos de CI. Después de una exhaustiva búsqueda bibliográfica, sólo hemos podido encontrar 2 artículos que determinen niveles de lípidos y lipoproteínas en familiares de primer grado de pacientes que han sufrido un AVC isquémico precoz. El primero<sup>288</sup> de ellos, publicado en China, los autores determinaron las LP en 20 familias nucleares de pacientes con ictus arteriosclerótico, no utilizaron grupo control, efectuando correlaciones y regresiones de las variables lipoproteicas entre los distintos miembros familiares. Llegaron a la conclusión que los niveles de LP entre esposos tienen escasa o nula correlación, y que entre la media de los padres y sus hijos tienen una correlación positiva o positiva significativa, al igual que las correlaciones entre hermanos, concluyendo que los factores genéticos ejercen una influencia importante sobre los niveles lipídicos en los miembros de familias de pacientes con ictus arteriosclerótico.

En el otro artículo<sup>287</sup> compararon los niveles de Lp (a) en familiares de primer grado de pacientes que han sufrido un AVC isquémico precoz (edad inferior a 55 años) con un grupo control, observando niveles más elevados en sus hijos que en los controles.

En nuestro trabajo no se determinó la Lp (a), ya que en 1990, cuando se diseñó el proyecto de investigación definitivo, la técnica de

su determinación no está automatizada, se carece de estandarización en términos de recogida de muestras y almacenamiento, reactivos, tipo de análisis, y documentación de datos. Los niveles de riesgo no estaban claramente definidos, y su determinación de forma rutinaria era prematura, en tanto en cuanto no existía acuerdo unánime acerca de las posibles medidas de intervención terapéutica.

Su importancia radica en varios aspectos: es un potente e independiente FR de la EVC isquémica<sup>122,269,371,372</sup> y de la CI<sup>373,374</sup>, y aunque en algunos estudios se han analizado sus niveles según el tipo de ictus, separando incluso dentro del isquémico en aterotrombótico y lacunar<sup>371,372</sup>, parece que sus niveles están aumentado en ambos, siendo esta elevación más marcada en el ictus aterotrombótico. Sin embargo han surgido estudios<sup>375</sup> cuyos resultados presentan que la Lp(a) no es una variable predictora de episodios de CI. Su elevado nivel sérico es un importante FR, especialmente para infartos isquémicos en adultos jóvenes<sup>372</sup>. Es de interés su determinación en pacientes con enfermedad cardiovascular prematura y un perfil lipídico "normal" en un análisis sistemático, ya que puede estar elevada en pacientes con EVC isquémica normocolesterolémicos y normotriglicéridémicos<sup>267</sup>. Los niveles séricos de Lp (a) oscilan ampliamente de un individuo a otro, en contraste con los limitados cambios intraindividuales<sup>116</sup>. Esta genéticamente determinada, y sus niveles son mínimamente afectados por la edad, el sexo, nutrición, o factores ambientales como los fármacos y las restricciones dietéticas<sup>122</sup>, aunque algunos investigadores han insistido en que las mujeres posmenopáusicas tienen mayores niveles, y también se ha descrito que el ácido nicotínico puede disminuir sus concentraciones<sup>376</sup>. Dada su poca variabilidad intraindividual, su determinación puede llevarse a cabo una sola vez en el curso de la vida. El conocimiento de

sus niveles en miembros familiares de pacientes con ECV prematura, podría proporcionarles mayor información acerca de su riesgo cardiovascular.

Ultimamente ha surgido un gran interés por las subfracciones de las LDL. Se han descrito dos fenotipos de las LDL, que son el A y el B<sup>377</sup>. El fenotipo A se caracteriza por un predominio de grandes partículas de LDL, y el fenotipo B tiene predominio de partículas de LDL pequeñas y densas. Se ha demostrado una incrementada prevalencia del fenotipo B en pacientes con CI<sup>377</sup> y en enfermedades comúnmente asociadas con ella<sup>378</sup>. El fenotipo B está asociado con un perfil lipoproteico más aterogénico que el fenotipo A, con mayores niveles de TG, y apo B y menores niveles de HDL y apo AI<sup>379</sup>. Los factores ambientales, como el ejercicio y la dieta tienen una fuerte influencia en la densidad de las LDL, lo que pone en duda que factores genéticos tengan un papel importante. Se han propuesto 2 hipótesis para explicar la aterogenicidad de estas LDL pequeñas y densas. Una de ellas está basada en la incrementada susceptibilidad de las LDL densas a la peroxidación lipídica<sup>380</sup>. La otra hipótesis<sup>114</sup> apoya el mecanismo patogénico de la AE a través de la acumulación posprandial de LP remanentes ricas en TG, defendiendo que los cambios en la densidad de las LDL son reflejo de anomalías en el metabolismo de LP ricas en TG, con acumulación de remanentes. Apoyando este modelo se encuentra la estrecha correlación existente entre LDL densas y los TG en ayunas.

Algunos estudios<sup>381,382</sup> han observado un aclaramiento demorado de los TG en pacientes con CI, y sugieren que esta presencia prolongada de LP ricas en TG pueden intervenir en el proceso de aterogénesis. En una reciente publicación<sup>169</sup> han apreciado una prolongada hipertrigliceridemia posprandial, ES, en hijos de pacientes con CI con respecto a hijos de individuos controles.

La enfermedad del hombre es el resultado de la compleja

interacción de los diversos elementos que componen la tríada ecológica, representada por el agente, el huésped y el ambiente. Este proceso que conduce a cualquier ser humano a la condición de enfermo, ha sido denominada "Historia natural de la enfermedad". Leavell y Clark distinguen tres períodos más o menos bien definidos en la historia natural de la enfermedad: prepatogénico, patogénico y de resultados<sup>383</sup>.

El período prepatogénico o de susceptibilidad se caracteriza porque están presentes los factores que favorecen o determinan el desarrollo de la enfermedad. Estos factores pueden ser ambientales (agentes infecciosos, físicos, químicos), conductuales (tabaquismo) o endógenos (sexo, edad, predisposición familiar), y en algunos casos mixtos (obesidad, HTA). Algunos de estos factores son necesarios (pero no suficientes) para que se produzca la enfermedad, y otras veces el factor no es absolutamente necesario. En la mayoría de las enfermedades la interacción de todos estos factores con el huésped acaba desencadenando el estímulo productor de la enfermedad (comienzo biológico), momento en que se inicia el período patogénico.

El período patogénico tiene dos estadios: el estadio presintomático y el de enfermedad clínica. Durante el período presintomático no hay signos clínicos de enfermedad, pero como consecuencia del estímulo causal el comienzo de la enfermedad ya se ha producido y se han iniciado ya los cambios anatomopatológicos responsables de la enfermedad (arteriosclerosis de las arterias coronarias)<sup>384</sup>. En el estadio clínico los cambios en los órganos y tejidos son ya suficientemente importantes como para que aparezcan signos y síntomas de la enfermedad en el paciente<sup>384</sup>.

El último período de la historia natural de la enfermedad refleja el resultado del proceso: muerte, incapacidad, estado crónico o

recuperación de la salud).

Para comprender los objetivos y las actividades de la medicina preventiva es fundamental el estudio de los niveles de prevención. La definición más amplia de prevención es la formulada por la "Canadian Task Force on Periodic Health Examination" (1979): "Cualquier medida que permita reducir la probabilidad de aparición de una afección o enfermedad, o bien interrumpir o aminorar su progresión"<sup>385</sup>.

Aunque los expertos en epidemiología y medicina preventiva no están del todo de acuerdo en los límites precisos entre cada uno de los niveles que se pueden establecer, las diferencias son más semánticas que sustanciales. En general, las actividades preventivas se clasifican en tres niveles: prevención primaria, prevención secundaria y terciaria. Las dos primeras son las que interesan en medicina clínica preventiva.

La prevención primaria tiene por objeto disminuir la probabilidad de ocurrencia de las afecciones y enfermedades, es decir, pretende reducir su incidencia. Las medidas de prevención primaria actúan en el período prepatogénico. Se suelen distinguir dos tipos de actividades de prevención primaria: las de protección de la salud, que se ejecutan sobre el medio ambiente, y las de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, que se ejecutan sobre las personas.

La prevención secundaria actúa sólo cuando la primaria no ha existido o si ha existido ha fracasado. Una vez se ha producido y ha actuado el estímulo productor de la enfermedad, la única posibilidad preventiva es la interrupción de su progresión mediante el tratamiento precoz y oportuno en la etapa presintomática.

Cuando las lesiones patológicas son irreversibles y la enfermedad está bien establecida y ha pasado a la cronicidad, hayan aparecido o no secuelas, interviene la prevención terciaria. Su objetivo es retrasar el

curso de la enfermedad y atenuar las incapacidades cuando existan.

La prevención clínica se lleva a cabo mediante cuatro grandes grupos de acciones preventivas; tres de prevención primaria: educación sanitaria, inmunizaciones preventivas y quimioprofilaxis-quimioprevención) y una de prevención secundaria: los cribados<sup>386</sup>.

La estrategia fundamental de la prevención secundaria es la aplicación a personas sanas de procedimientos de selección (cribados) con objeto de detectar precozmente la presencia de enfermedades o FR, para así poder someterlas a tratamiento precoz. De las dos modalidades posibles de cribado, el "masivo" y la "búsqueda activa de casos" (case finding), este último es el que más se ajusta a las necesidades y conveniencias de los servicios de salud, de los médicos prácticos y de los pacientes, ya que permite llevar a cabo la detección precoz en el marco de los servicios clínicos asistenciales<sup>387</sup>, y en el ámbito de la prevención cardiovascular, la mayoría de los autores se inclinan por este método. Mediante la búsqueda activa de casos, el médico de atención primaria busca, a través del interrogatorio, la exploración física y las pruebas complementarias pertinentes, enfermedades o problemas de salud no relacionados con los síntomas que han llevado al paciente a su consulta. Según Gray y Fowler<sup>387</sup>, la asistencia primaria es el marco ideal para las actividades de cribado mediante la búsqueda activa de casos, porque proporciona acceso a toda la población, permite la integración de las actividades preventivas y curativas, y los problemas descubiertos son diagnosticados y tratados en los mismos servicios, que favorece el seguimiento del problema para su corrección, aunque teniendo siempre presente la fuerte repercusión que estas actividades de cribado pueden tener en el volumen de la demanda asistencial<sup>388</sup>. Hay otro tipo de estrategia, la de alto riesgo, que consistiría en dirigirse específica-

mente a aquellos colectivos, como los familiares de pacientes con manifestaciones clínicas de **AE** precoz, marcados por un riesgo elevado y en detectar a los individuos susceptibles de intervención<sup>342</sup>.

Hasta hace poco tiempo los cribados se realizaban en las escuelas, fábricas, ejército, en la modalidad de cribado masivo. Actualmente, la mayoría de los expertos recomiendan el abandono de los "chequeos anuales" y su sustitución por "intervenciones preventivas escalonadas", programadas según un calendario y un paquete de intervenciones preestablecido, de acuerdo con los problemas de salud prevalentes en la comunidad y la edad y el sexo del paciente<sup>155,156</sup>.

El marco de nuestro trabajo es la Atención Primaria de Salud, en ella se ha diseñado y desarrollado el presente estudio. Una de las funciones principales de la Atención Primaria es el de la prevención, sobre todo a nivel de prevención primaria y secundaria. Este trabajo está enfocado hacia la prevención secundaria de la Enfermedad Cardiovascular, y más concretamente de la Enfermedad Cerebrovascular, pues hemos tratado de averiguar si los familiares de los pacientes con **AVC** precoz presentan algún tipo de alteración en los niveles de **LP** que los haga susceptible a sufrir algunos de los procesos arterioscleróticos. Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, podríamos llevar a cabo una prevención cardiovascular más efectiva al actuar sobre una población de más alto riesgo, no sólo por sus antecedentes familiares, sino también por presentar un perfil lipídico de mayor riesgo. En epidemiología los estudios prospectivos se emplean para la confirmación de hipótesis planteadas por hallazgos de estudios retrospectivos y transversales. Es el nuestro un estudio transversal, cuyos hallazgos deben ser validados por investigaciones longitudinales. Creemos interesante el planteamiento de estudios prospectivos dedicados a seguir en el tiempo a los hijos de

este tipo de pacientes, con el propósito de detectar la aparición de alteraciones en los niveles de LP no detectadas anteriormente y observar la presentación de eventos clínicos cardiovasculares. De especial interés resultaría la inclusión de la Lp (a) en el estudio de estos individuos, dada su poca variabilidad intraindividual y gran carga genética. La determinación de la densidad de las LDL abre un nuevo campo de investigación en el estudio familiar, aunque sujeto a aclarar más sobre si su papel en el proceso arteriosclerótico es primario o secundario. De cualquier manera, para ambas (Lp (a) y LDL pequeña), se necesitarían estudios prospectivos que precisaran más su papel en la patogenia de la AE.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. Los hijos de pacientes con enfermedad vasculocerebral isquémica precoz se caracterizan por presentar un perfil de mayor riesgo cardiovascular que los hijos de individuos que no presentaban manifestaciones clínicas de arteriosclerosis prematura.
2. El mayor nivel de riesgo cardiovascular de los hijos de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica precoz está fundamentalmente definido por un descenso de los valores séricos de HDL y de sus subfracciones HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>, tanto en varones como en mujeres. Se encuentra que el índice aterogénico es significativamente superior en hijos cuyos padres habían sufrido un accidente cerebrovascular isquémico precoz. Estos hallazgos son los más comúnmente descritos en los hijos de pacientes con cardiopatía isquémica precoz.

3. Las HDL y la subfracción HDL<sub>2</sub> se comportan como las variables que en los hijos tienen una mayor capacidad predictiva de la enfermedad cerebrovascular de los padres.
  
4. Estas observaciones, y las hipótesis que se desprenden de ellas, deberán ser constratadas mediante estudios analíticos.

## **ABREVIATURAS Y SIGLAS**

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

<b>AcLDL</b>	Lipoproteína de baja densidad acetilada.
<b>ACO</b>	Anticoncepción oral hormonal
<b>AE</b>	Arteriosclerosis.
<b>apo</b>	apolipoproteínas.
<b>apo AI</b>	apolipoproteína AI.
<b>apo AII</b>	apolipoproteína AII.
<b>apo B</b>	apolipoproteína B.
<b>AU</b>	Acido úrico
<b>AVC</b>	Accidente vasculocerebral.
<b>CI</b>	Cardiopatía Isquémica.
<b>CML</b>	Células musculares lisas.
<b>CT</b>	Colesterol total.
<b>DM</b>	Diabetes mellitus.
<b>DNIR</b>	Déficit neurológico isquémico reversible.
<b>ES</b>	Estadísticamente significativo.
<b>EVC</b>	Enfermedad vásculocerebral.
<b>EVP</b>	Enfermedad vascular periférica.
<b>FB</b>	Fibrinógeno.
<b>FR</b>	Factor de riesgo.
<b>Hc</b>	Heredabilidad cultural.
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad.
<b>HDL<sub>2</sub></b>	Subfracción dos de la lipoproteína de alta densidad.
<b>HDL<sub>3</sub></b>	Subfracción tres de la lipoproteína de alta densidad.
<b>HF</b>	Hipercolesterolemia familiar.
<b>Hg</b>	Heredabilidad genética.
<b>HIC</b>	Hemorragia intracerebral.
<b>HSA</b>	Hemorragia subaracnoidea.

HTA	Hipertensión arterial.
IA	Índice aterogénico
IAT	Infarto aterotrombótico.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IM	Infarto de miocardio.
IC	Infarto cerebral.
IL	Infarto lacunar.
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad.
LDL-ox	Lipoproteína de baja densidad oxidada.
LP	Lipoproteínas.
Lp (a)	Lipoproteína (a).
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
RAPO	Índice apoB/apoAI
TG	Triglicéridos.
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad.

## **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. J Am Med Assoc 1986; 256: 2849-2858
- (2) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. N Engl J Med 1986; 314: 488-500
- (3) McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-128.
- (4) McGill, HC Jr. The geographic pathology of atherosclerosis. Baltimore, Williams & Williams Co, 1968.
- (5) Guyton JR. Lipid metabolism and atherogenesis. En Garson A JR, Bricker JT, MacNamara DG. eds: The Science and practice of pediatric cardiology. Philadelphia, Lea and Febiger 1980, 475-591.
- (6) Grottum P, Svindland A, Walloe L. Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcation of the main left coronary artery. Atherosclerosis 1983; 47: 55-62.
- (7) McGill HC Jr: Fatty streaks in the coronary arteries and aorta. Lab Invest 1968; 18: 560-564.
- (8) Ross R, Masuda J, Raines EW, Gown AM, Katsuda S, Sasahara M et al. Localization of PDGF-B protein in macrophages in all phases of atherogenesis. Science 1990; 248: 1009-1012.

(9) Guyton JR, Klemp KF. The lipid-rich core region of human atherosclerotic fibrous plaques: Prevalence of small lipid droplets and vesicles by electron microscopy. *Am J Pathol* 1989; 134: 705-717.

(10) Ridolfi RL, Hutchins GM. The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarction: ulceration of atherosclerosis plaques precipitating coronary thrombosis. *Am Heart J* 1977; 93: 468-486.

(11) Reidy MA: A reassessment of endothelial injury and arterial lesion formation. *Lab Invest* 1985; 53: 513-520.

(12) Moncada S: Prostacyclin and arterial wall biology. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 193-207.

(13) Collins T, Ginsburg D, Boss JM, Orkin SH, Pober JS. Cultured human endothelial cells express platelet-derived growth factor B chain: cDNA cloning and structural analysis. *Nature* 1985; 316: 748-750.

(14) Badimon L, Royo T, Martínez-González J, Badimon JJ. Desarrollo de la arteriosclerosis coronaria y sus complicaciones clínicas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 105-114.

(15) Bowen-Pope DF, Ross R, Seifert RA: Locally acting growth factors for vascular smooth muscle cells: Endogenous synthesis and release from platelets. *Circulation* 1985; 72: 735-740.

(16) Brown MS, Goldstein JL. Receptor mediated control of cholesterol metabolism. *Science* 1976; 191: 150-154.

(17) Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophage that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein producing massive cholesterol deposition: Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 333-337.

(18) Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232: 34-47.

(19) Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, Steinberg D. Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self-aggregation. Arteriosclerosis 1988; 8:348-358.

(20) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989; 320: 915-924.

(21) Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D. A macrophage receptor that recognizes oxidized low density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein. J Biol Chem 1989; 264: 2599-2604.

(22) Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D, Enhanced macrophage degradation of biologically modified low density lipoprotein. Arteriosclerosis 1983; 3: 149-154.

(23) Quinn MK, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg. Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. Proc Natl Acad Sci 1987; 84: 2995-2998.

(24) Kugiyama K, Kerns SA, Morriset JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 160-162.

(25) Witztum JL. Role of oxidized LDL in Atherogenesis. En: Stein O, Eisenberg S, Stein Y, (eds.) *Atherosclerosis IX. Proceedings of the Ninth International Symposium on Atherosclerosis*. Tel Aviv, Israel: R & L 1991, 321-323.

(26) Heinecke JW, Rosen H, Chait A. Iron and copper promote modification of low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1984; 74: 1890-1894.

(27) Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B et al. Effect of arterial proteoglycans and glycosaminoglycans on low density lipoprotein oxidation and its uptake by human macrophages and arterial smooth muscle cells. *Arterioscl Tromb* 1992; 12: 569-583.

(28) Cardin AD, Wintraub HJ. Molecular modelin of protein-glycosaminoglycan interaction. *Arterioclerosis* 1989; 9: 21-32.

(29) Olsson U, Camejo G, Olofsson SO, Bondjers G. Molecular parameters that control the association of low density lipoprotein apoB-100 with chondroitin sulphate. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1097: 37-44.

(30) Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B, López F, Wiklund O, Bondjers G. Differential uptake of proteo-glycan-selected subfractions of low density lipoprotein by human macrophages. *J Lipid Res* 1990; 31: 1387-1398.

(31) Steinberg D. Metabolism of lipoproteins and their role in the pathogenesis of atherosclerosis: En: Gotto AM Jr, Paoletti R, eds. *Atherosclerosis reviews*. Vol 18. Stokes J III, Mancini M (eds). *Hypercholesterolemia: clinical and therapeutic implications*. New York: Raven Press 1988: 1-23.

(32) Quinn MT, Parathasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine : a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis: *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2805-2809.

(33) Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 357-364.

(34) Steinbrecher UP, Witztum JL, Parthasarathy S, Steinberg D. Decrease in reactive amino groups during oxidation or endothelial cell modification of LDL: correlation with changes in receptor-mediated catabolism. *Arteriosclerosis* 1987; 1: 135-143.

(35) Dyerberg J, Bang HO. Hemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in eskimos. *Lancet* 1979; 2: 433-435.

(36) Hajjar DP. Regulation of neutral cholesteryl esterase in arterial smooth muscle cells: stimulation by agonists of adenylate cyclase and cyclic AMP-dependent protein kinase. *Arch Biochem Biophys* 1986; 247: 49-56.

(37) Willis AL, Smith DL, Vigo C. Suppression of principal atherosclerosis mechanisms by prostacyclin and other eicosanids. *Prog Lipid Res* 1986; 25: 645-666.

(38) Scott RF, Daous AS, Florentin RA. Animals models in atherosclerosis. In: Wissler RW, Geer JC, eds. *The pathogenesis of atherosclerosis*. Baltimore: William & Wilkins, 1972; 120-146.

(39) Clarkson TB, Bond MG, Bullock BC, Marzetta CA. A study of atherosclerosis regression in *Macaca mulatta*. IV. Changes in coronary arteries from animals with atherosclerosis induced for 19 months and then regressed for 24 or 28 months at plasma cholesterol concentrations of 300 or 200 mg/dl. *Exp Mol Pathol* 1981; 34: 345-368.

(40) Malinow MR, McLanahan P, Naito HK, Lewis LA, McNulty WP. Effect of alfalfa meal on shrinkage of atherosclerotic plaques during cholesterol feeding monkeys. *Atherosclerosis* 1978; 30: 27-32.

(41) Vasselinovitch D, Wissler RW, Fisher-Dzoger K, Hughes R, Dubien L. Regression of atherosclerosis in rabbits. Part I ( Treatment with lowfat diet, hyperoxia and hypolipidemic agents). *Atherosclerosis* 1974; 22: 565-572.

(42) Liebman Y, Leash A, Benyo R, Wallace WM. Effects of early nuderfleding on weigt of the white Carneau pigeon. *Atherosclerosis* 1970; 11: 439-445.

(43) Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to the hypocolesterolemic effect: Evidence that antioxidants in vitro can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Nath Acad Sci USA* 1987; 84: 7725-7729.

(44) Villar-Ortiz J, Cañadas M, Lapetra-Peralta J, Pajuelo A, Pérez-Torres F, Pastor L et al. Papel del vasoespasmo arterial inducido por vasopresina en la patogénesis de la arteriosclerosis coronaria experimental del conejo. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989; 1: 154-159.

(45) Rissanen AM. Familial occurrence of coronary heart disease: effect of age at diagnosis. *Am J Cardiol* 1979; 44: 60-66.

(46) Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge Mass.: Harvard University Press, 1980.

(47) Gordon T, Castelli WP, Hjorltland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.

(48) Rao DC, Laskarzewski PM, Morrison, Khoury P, Kelly K, Wette R et al. The Cincinnati Lipid Research Clinic Family Study: Cultural and biological determinants of lipids and lipoprotein concentrations. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 888-903.

(49) Ascaso JF, Carmena R. Lipoproteínas con apo B y cardiopatía coronaria. En: *Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria*. Barcelona: MCR, 1988.

(50) Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS et al (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (5<sup>a</sup> ed). New York, McGraw-Hill, 1983; 672-712.

(51) Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (Supl 1): 1-211.

(52) Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. The Tromso Heart Study. High-density lipoprotein and coronary heart disease: A prospective case-control study. *Lancet* 1977; 1: 965-968.

(53) Golbourn V, Holtzman E, Neufeld HN. Total and high density lipoprotein cholesterol in the serum and risk of mortality. Evidence of a threshold effect. *Br Med J* 1985; 290: 1.239-1243.

(54) Final Report of The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.

(55) Assmann G, Schulte H. PROCAM trial. Hedinger, Panscientia Pub House, 1986.

(56) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. JAMA 1984; 251: 351-374.

(57) Stamler J, Wetworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? (MRFIT). JAMA 1986; 256: 2823-2828.

(58) Hjermer I, Holme I, Velve BK, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease: report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. Lancet 1981; 11: 1303-1310.

(59) Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet IV. Particular saturates fatty acids in the diet. Metabolism 1965; 14: 776-787.

(60) Oliver MF, Heady JA, Morris JN, Cooper J. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate: report from the Committee of Principal Investigators. Br Heart J 1978; 40: 1069-1118.

(61) Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1245-1255.

(62) Manninen V, Elo O, Frick MH, Happa K, Heinonen OP, Heinsalmi P et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *J Am Med* 1987; 317: 1237-1245.

(63) Thompson GR. Plasma exchange for hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981; 1: 1246-1248.

(64) Thompson GR, Barbir M, Okabayashi K, Trayner I, Larkin S. Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*. 1989; (supl I) 9: 152-157

(65) Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Richardson JM, Loh IK, Friedewal W et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary atherosclerosis: Results of the NHLBI Type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69: 313-324.

(66) Duffield RGM, Lewis B, Miller NE, Jamieson CW, Brunt JHH, Colchester ACF. Treatment of hyperlipidemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. *Lancet* 1983; ii: 639-642.

(67) Nikkila EA, Viikinkoski P, Valle M, Frick MH. Prevention of progression of coronary atherosclerosis by treatment of hyperlipidemia: A seven-year prospective angiographic study. *Br Med J* 1984; 289: 220-223.

(68) Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cachim-Hamphill L. Beneficial effects of colestipol niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-3240.

(69) Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS. Effect of partial ileal bypass on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: Reports of the Program on Surgical Control of the Hyperlipidemias.(POSCH). *N Engl J Med* 1990; 323: 946-955.

(70) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990; 336: 129-133.

(71) Brown BG, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan CK et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298.

(72) Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillis NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drugs regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-3012.

(73) Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LDR et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-569.

(74) Alderman E, Haskell WL, Fain JM, Superko HR, Maron DJ, Champagne MA et al: Beneficial angiographic and clinical response to multifactor modification in the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP) (abstract). *Circulation* 1991; 84 (Suppl 2): II-140.

(75) Schuler G, Hambrecht R, Schliker G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J et al. Regular physical exercise and low-fat diet: Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86: 1-11.

(76) Brown BG, Xue-Qiao Z, Sacco DE, Albers JJ. Lipid Lowering and Plaque Regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-1791.

(77) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes II. *New Engl J Med* 1992; 326: 310-318.

(78) Henry PD. Anti-atherogenic effects of calcium channel blockers: possible mechanisms of action. *Cardiovasc Drugs Therapy* 1990; 4 (Suppl 5): 1015-1020.

(79) Lichtlen PR, Rafflenbeul W, Jost S, Hugenholtz PG, Hecker H, Deckers JW. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: Results of the International Nifedipine Trial on antiatherosclerotic. Therapy (INTAC). *Lancet* 1990; 335: 1109-1113.

(80) Soler-Arguilaga C. Lipoproteínas plasmáticas. Consideraciones físico-químicas y metabólicas. En: Carmena R, ed. Hiperlipoproteinemias. Clínica y Tratamiento. Barcelona: Doyma, 1986; 88-93.

(81) Gómez JA. Editorial Grafos S.A. Barcelona 1986

(82) Davidson NO, Magun AM, Brasitus TA, Glickman RM. Intestinal apolipoprotein A-I and B-48 metabolism; effects of sustained alterations in dietary triglyceride and mucosal cholesterol flux. J Lipid Res 1987; 28: 388-402.

(83) Nestrucck AC, Rubinstein D. The synthesis of apoproteins of very low density lipoproteins isolated from the Golgi apparatus of rat liver. Can J Biochem 1976; 54: 617-628.

(84) Gianturco SM, Gotto AM, Hwang SL, Karlin JB, Lin AHY, Prasad SC et al. Apolipoprotein E mediates of Sf 100-400 hypertriglyceridemic very low density lipoproteins by the low density lipoprotein receptor pathway in normal human fibroblasts. J Biol Chem 1983; 258: 4526-4533.

(85) Bradley WA, Hwang SLC, Karlin JB, Lin AH, Prasad SC, Gotto AMJr et al. Low Density Lipoprotein receptor binding determinants switch from apolipoprotein E to apolipoprotein B during conversion of Hypertriglyceridemic Very Low Density Lipoproteins to Low Density Lipoproteins. J Biol Chem 1984; 259: 14728-14735.

(86) Nichols AV, Gong EL, Blanche PL. Interconversion of high density lipoproteins during incubation of human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1981; 100: 391-395.

(87) Schmitz G, Niemann R, Brenhausen B et al: Regulation of high density lipoprotein receptors uncultured macrophages: role of acyl CoA: cholesterol acyltransferase. *EMBO J* 1985; 11: 2773-2779.

(88) Mausner J, Bahn A. Orientación epidemiológica sobre salud y enfermedad. En: Mausner J, Bahn A. (eds): *Epidemiología*. Interamericana. Ed. Española. 1-18.

(89) Houley E. Definition of risk factors in stroke. En: Gillingham FJ, Mawdsley C, Williams AE. (eds). *Stroke*. Edimburgo: Churchill Livingstone. 1976: 251-262.

(90) Kannel WB, Castelli W, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and risk of coronary heart disease: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.

(91) Stamler J, Wentworth D, Neaton J. Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.

(92) Carmena R, Serrano S. Hiperlipoproteinemias, aterosclerosis y riesgo coronario. En: Carmena R (ed). *Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento*. (2 ed). Barcelona : Doyma. 1990. 141-152.



(93) Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis - An Update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.

(94) Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of Hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I Changes that lead to fatty streak formation. II Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 323-356.

(95) Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis. I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. II Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1981; 103: 181-190.

(96) Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of biologically modified low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 149-159.

(97) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835-2838.

(98) Goldbourt V, Holtzman E, Neufeld HN. Total and high density lipoprotein cholesterol in the serum and risk of mortality: evidence of a threshold effect. *Br Med J* 1985; 290: 1239-1243.

(99) Berge KG, Canner PL, Hinkle A. High density lipoprotein cholesterol and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66: 1176-1178.

(100) Albers JJ, Cheung MC, Hazzard WR. High density lipoproteins in myocardial infarction survivors. *Metabolism* 1987; 27: 470-485.

(101) Gordon T, Kannel WB, Dawber TR. Lipoproteins cardiovascular disease and death. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1981; 141: 1128-1131.

(102) Ballantyne FC, Clark RS, Simpson HS, Ballantyne D. High density and low density lipoprotein subfractions in survivors of myocardial infarction and in control subjects. *Metabolism* 1982; 31: 433-437.

(103) Diehl AK, Fuller JH, Mattock MB, Salter AM, El-Eohari R, Keen H. The relationship of high density lipoproteins subfractions to alcohol consumption, other lifestyle factors, and coronary heart disease: *Atherosclerosis* 1988; 69: 145-153.

(104) Joven J, Rubiés-Prat J. Lipoproteínas de alta densidad y aterosclerosis. *Med Clin* 1986; 87: 468-471.

(105) Avogaro P, Bittolo BG, Cazzolato G, Quincy GB Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? *Lancet* 1979; i: 901-903.

(106) Avogaro P, Bittolo BG, Cazzolato G, Rorai E. Relationship between apolipoproteins and chemical components of lipoproteins in survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1980; 37: 69-76.

(107) De Backer G, Rosseneu M, Deslypere JP. Discriminative value of lipids coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1982; 42: 197-203.

- (108) Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao SJ. Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 385-389.
- (109) Miller NE, Hammett F, Saltissi S et al. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins, *Br Med J* 1981; 282: 1741-1744.
- (110) Sniderman A, Shapiro A, Marpole D, Skinner B, Teng B, Kwiterovich PO. Association of coronary atherosclerosis with hiperapobetalipoproteinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:604-608.
- (111) Wayne TF, Alaupovic P, Curry MD, Lee ET, Anderson PS, Schechter E. Plasma apolipoprotein B and VLDL and LDL, HDL-cholesterol as a risk factors in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 1981; 39: 411-424.
- (112) Hamsten A. Apolipoproteins, dyslipoproteinemia and premature coronary heart disease. *Acta Med Scand* 1988; 223: 389-430.
- (113) Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112: 432-437.
- (114) Zilversmit DB. Atherosclerosis: a postprandial phenomenon: *Circulation* 1979; 60:473-485.

(115) Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease, Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336-1345.

(116) Utermann G. The myteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246: 904-910.

(117) Boerwinkle E, Menzel HJ, Kraft HG, Utermann G. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. III. contribution of Lp (a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation. *Hum Genet* 1989; 82: 73-78.

(118) Seed M, Hopinchler F, Reaveley D, , McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G. Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hipercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-1499.

(119) Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks assiated with lipoprotein (a). *Nature* 1989; 339: 301-305.

(120) Utermann G. Genetics of the Lp (a) lipoprotein. En: Scanu AM. ed. *Lipoprotein (a)*. San Diego, Calif: Academic Press Inc 1990: 75-85.

(121) Albers JJ, Hazzard WR. Immunochemical quantification of human plasma Lp (a) lipoprotein. *Lipids* 1974; 9: 15-26.

(122) Zenker G, Koltringer F, Boné G, Niederkon K, Pfeiffer K Jurgens G. Lipoprotein (a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1986; 17: 942-945.

(123) Heiss G, Tamir I, Davis CE, Tyroler HA, Rifkind BM, Schonfeld G et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 61: 302-315.

(124) Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, Kannel WB, Havlik RJ, Padgett SJ et al. The association of total cholesterol, triglycerides and plasma lipoprotein cholesterol levels in first degree relatives and spouse pairs. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 313-321.

(125) Sosenko JM, Breslow JL, Ellison RC, Miettinen OS. Familial aggregation of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and total triglyceride levels in plasma. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 656-660.

(126) Garn SM, Cole PE, Bailey SM. Living together as a factor in family-line resemblances. *Hum Biol* 1979; 51: 565-572.

(127) Hennekens CH, Levine RS, Rosner B, Klein BE, Gourley JE, Gelband H et al. Aggregation of cholesterol among young families of men with premature myocardial infarction. *J Chronic Dis* 1980; 33: 359-364.

(128) Brunner D, Altman S, Posner L, Beauman J, Loebel K, Lewin S. Heredity, environment, serum lipoproteins and serum uric acid. *J Chron Dis* 1971; 23: 763-773.

(129) Christian JC, Feinleib M, Hulley S et al. Genetics of plasma cholesterol and triglycerides: A study of adult male twins. *Acta Genet Med Gemello* 1977; 25: 145-149.

(130) Feinleib M : Twin Studies. En Task Force on Genetic Factors in Atherosclerotic Diseases. DHEW. Publication No. (NIH) 76. 1976; 922: 59-81.

(131) Heller DA, De faire U, Pedersen NL, Danlén G, McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med* 1993; 328: 1150-1156.

(132) Sackett DL, Anderson GD, Milner R, et al. Concordance for coronary risk factors among spouses. *Circulation* 1975; 52: 589-595.

(133) Morrison JA, Khoury P, Mellies MJ et al. Identifying CHD risk factors in children: intrafamilial lipoprotein correlations. *Prev Med* 1980; 9: 484-495.

(134) Morrison JA, Kelly KA, Mellies MJ, DeGroot J, Glueck CJ. Parent-child associations at upper and lower ranges of plasma cholesterol and triglyceride. *Pediatrics* 1978; 62: 468-478.

(135) Morrison JA, Laskarzewski PM, Khoury P, Samuels S, Kelly K, Mellies MJ et al. Intrafamilial associations of cholesterol and triglyceride among related and unrelated household members. *Clinical Genetics* 1981; 18: 321-328.

(136) Morrison JA, Kelly K, Horvitz R, Khoury P, Laskarzewski PM, Mellies MJ. Parent-Offspring and sibling lipid and lipoprotein associations during and after sharing of household environments: The Princeton School District Family Study. *Metabolism* 1982; 31: 158-166.

(137) Hamsten A, Iselius L, Dahlen G, Faire U. Genetic and cultural inheritance of serum lipids, low and high density lipoprotein cholesterol and serum apolipoproteins A-I, A-II and B. *Atherosclerosis* 1986; 60: 199-208.

(138) Dahlén G, Ericson C, de Faire U, Iselius L, Lundman. Genetic and environmental determinants of cholesterol and HDL-cholesterol concentrations in blood. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 32-35.

(139) Iselius L, Carlson LA, Morton NE, Lindsten SEJ, Luft R. Genetic and environmental determinants for lipoprotein concentrations in blood. *Acta Med Scand* 1985; 217; 161-170.

(140) Rao DC, Laskarzewski PM, Morrison JA, Khoury P, Kelly K, Wette R et al. The Cincinnati Lipid Research Clinic Family Study: cultural and biological determinants of lipids and lipoprotein concentrations. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 888-903.

(141) Rao DC, Morton NE, Yee S. Resolution of cultural and biological by path analysis. *Am J Hum Genet* 1976; 28: 228-242.

(142) Rao DC, Morton NE, Gulbrandsen CL, Rhoads G, Kagan A, Yee S. Cultural and biological determinants of lipoprotein concentrations. *Ann Human Genet* 1979; 42: 467-477.

(143) Iselius L. Analysis of family resemblance for lipids and lipoproteins. *Clin Genet* 1979; 15: 300-306.

(144) Sing CF, Orr JD. Analysis of genetic and environmental sources of variation in serum cholesterol in Tecumseh, Michigan IV. Separation of polygenes from common environment effects. *Am J Hum Genet* 1978; 30: 491-504.

(145) Phillips RL, Lilienfeld AM, Diamond EL, Kagan A. Frequency of coronary heart disease and cerebrovascular accidents in patients and sons of coronary heart disease index cases and controls. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 87-100.

(146) Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area (North Karelia, Finland) *Br Heart J* 1979; 42: 294-303.

(147) Rissanen AM, Nikklila EA. Aggregation of coronary risk factors in families of men with fatal and non fatal coronary heart disease. *Brit Heart J* 1979; 42: 373-380.

(148) Glueck CJ, Fallat RW, Isang R, Bluncher CR. Hyperlipemia in progeny of parents with myocardial infarction before age 50. *Amer J Dis Child* 1974; 127: 70-75.

(149) Ten-Kate LP, Boman H, Daiger SP, Motulsky AG. Familial aggregation of coronary heart disease and its relation to known genetic risk factors. *Amer J Cardiol* 1982; 50: 945-953.

(150) Fiendlander Y, Kark JD, Stein Y. Family history of myocardial infarction as an independent risk factor for coronary heart disease. *Br Heart J* 1985; 53: 382-387.

(151) Snowden CB, McNamara PM, Garrison RJ, Fienleib M, Kannel WB, Epstein FH. Predicting coronary heart disease in siblings. A multivariate assessment. The Framingham heart study. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 217-222.

(152) Forde OH, Thelle DS. The Tromso Heart Study; risk factors for coronary heart disease related to the occurrence of myocardial infarction in first degree relatives. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 192-199.

(153) Colditz GA, Stampfer M, Willet W, Rosner B, Sperer FE, Hennekens C. A prospective study of parenteral history of myocardial infarction and coronary heart disease in woman. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 48-58.

(154) Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parenteral heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989; 64: 555-559.

(155) Friedlander Y, Kark JD, Fainaru M, Gotsman M, Stein Y. Aggregation of plasma lipids and lipoproteins in families with and without coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1985; 57: 235-247.

(156) Pometta D, Micheli H, Suenram A, Jornot C. HDL lipids in close relatives of coronary heart disease patients. Environmental and genetic influences. *Atherosclerosis* 1979; 34: 419-429.

(157) Micheli H, Pometta D, Jornot C, Scherrer JR. High density lipoprotein cholesterol in male relatives of patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1979; 32: 269-276.

(158) Nupuf MS, Sutherland WHF. High density lipoprotein levels in children of young men with ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1979; 33: 365-370.

(159) Hennekens C, Jesse MJ, Klein BE, Gourley JE, Blumenthal S. Cholesterol among children of men with myocardial infarction. *Pediatrics* 1976; 58: 211-217.

(160) Starr P. Hypercholesterolemia in schoolchildren. *Am J Clin Pathol* 1971; 56: 515-521.

(161) Milligan CA, Wilcox EB, Galloway LS. Serum cholesterol and physical characteristics of pre-adolescents. *J Am Diet Assc* 1966; 49: 309-314.

(162) Drash A. Atherosclerosis, cholesterol, and the pediatrician. *J Pediatr* 1972; 80: 693-673.

(163) Pometta D, Suenram A, Sheybaní E, Grab B, James R. HDL cholesterol levels in patients with myocardial infarction and their families. *Atherosclerosis* 1986; 59: 21-29.

(164) Simons LA, Friedlander Y, Simons J, Kark JD. Familial aggregation of coronary heart disease: partial mediation by high density lipoproteins? *Atherosclerosis* 1988; 69: 139-144.

(165) Pocoví M, Civeira F, Jiménez MD, González J, Garcés MC, Cía P et al. Anormalidades lipídicas en familias con prevalencia de enfermedad coronaria prematura. *Clin Invest Arterioclerosis* 1989; 1: 143-147.

(166) Rifkind EM. Plasma lipid distributions in selected North American populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1979; 60: 427-437.

(167) Van Stiphout WAHJ, Hofman A, Kruijssen HACM, Vermeeren R, Groot PHE. Is the ratio of Apo B/Apo A-I an early predictor of coronary Atherosclerosis? *Atherosclerosis* 1986; 62: 179-182.

(168) Kukita H, Hiwada K, Kokubu T. Serum apolipoprotein A-I, A-II and B levels and their discriminative values in relatives of patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1984; 51: 261-267.

(169) Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Witteman JCM, van Stiphout WAHJ, Krauss XH, Havekes LM et al. Postprandial triglyceride response in young adult men familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 576-583.

(170) Grundy SM. Triglyceride levels in sons of patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 614-615.

(171) Berg K, Dahlén G, Borresen AL. Lp(a) phenotypes, other lipoprotein parameters, and a family history of coronary heart disease in middle-aged males. *Clin Genet* 1979; 16: 347-352.

(172) Srinivasan SR, Dahlén GH, Jarpa RA, et al. Racial (black-white differences) in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1991; 84: 160-167.

(173) Valla JC, Jover E. Relation of lipoprotein(a) in 11 to 19 year-old adolescents to parental cardiovascular heart disease. *Clin Chem* 1993; 39: 477-480.

(174) Schrott HG, Clarke WR, Wiebe DA, Connor WE, Lauer D. Increased coronary mortality in relatives of hypercholesterolemic school children: The Muscatine Study. *Circulation* 1979; 59: 320-326.

(175) Moll PP, Sing CF, Weidman WH, Gordon H, Ellefson R, Hodson PA et al. Total cholesterol and lipoproteins in school children: prediction of coronary heart disease in adult relatives. *Circulation* 1983; 67: 127-134.

(176) Plaza I, Mariscal RP, Muñoz MT, Ros-Jellici J, López D, Madero R. Estudio de Fuenlabrada: asociación entre los niveles de lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes con la prevalencia de cardiopatía isquémica en sus familiares. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 212-218.

(177) Glueck ChJ, Laskarzewski PM, Suchindran et al. Progeny's lipid and lipoprotein levels by parental mortality. The LRCPP Study. *Circulation* 1986; 73 (Supl 1): 51-61.

(178) Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL, Franklin FA, Webber LS, Bereson GS. The relation of apolipoproteins A-I and B in children to parental myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 721-726.

(179) Miller NE, Nestel PJ, Boulton TJC, Dwyer T, Leitch D. Cord Blood high density lipoprotein concentration in 1797 births: relationship to family history of coronary disease. *J Chron Dis* 1981; 34: 119-125.

(180) Sevilla MC, Ordovas JM, Grande F. Contenido y distribución del colesterol en el plasma sanguíneo del cordón umbilical humano. *An Esp Pediatr* 1981; 14: 233-238.

(181) López MR, Banegas JR, Villar F. Información epidemiológica actual sobre las enfermedades cardiovasculares en España. Utilidad de los Registros Nacionales en Cardiología. *Rev Esp Cardiol*; 47: 649-657.

(182) Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Estadísticas del Movimiento Natural de la Población. Años 1968-1990. Madrid: INE, 1971-1993.

(183) Ministerio de Sanidad y Consumo . Indicadores de Salud: segunda evaluación en España del programa regional europeo "Salud para todos". Madrid: MSC. 1993.

(184) Barrado-Lanzarote MJ, Almazan J, Medrano MJ, Cuesta JP. Spatial distribution of stroke mortality in Spain, 1975-1986. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 165-173.

(185) Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat Q* 1988; 41: 155-178.

(186) García-Gil C, Cortés M. Comparación de las tendencias de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y otras cardiovasculares entre España y otros países desarrollados 1970-1980. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 790-798.

(187) Barrado-Lanzarote MJ, Cuesta JP, Almazan J. Stroke mortality in Spain, 1901-1986. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 148-157.

(188) National Center for Health Statistics. Advance report of final mortality statistics. 1986. *Monthly Vital Stat Rep* 1992; 40 (Supl 2): 1-55.

(189) Gillum RF, Gómez-Marin O, Kottke TE et al. Acute stroke in a metropolitan area, 1970 and 1980: the Minnesota Heart Survey. *J Chronic Dis* 1985; 38: 8911-8918.

(190) Boysen G, Nyboe j, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Sommer F et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988; 19: 1345-1353.

(191) Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A, Wilhemsen L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg. Sweden. Stroke 1990; 21: 223-229.

(192) Bonita R, Beaglehole R. Does treatment of hypertension explain the decline in mortality from stroke? Br Med J 1986; 292: 191-192.

(193) Klag Mj, Whelton PK, Seidler AJ: Decline in US stroke mortality: Demographic trends and antihypertensive treatment. Stroke 1989; 20: 14-21.

(194) Garraway WM, Whisnant JP, O'Fallon WM, Bergstralh EJ: Incidence rates of stroke in the eihthies: The end of the decline of stroke? (editorial) Stroke 1989; 20: 842-843.

(195) Paluzie G, Sans S, Puig de Fábregas A, Balaguer-Vintró I, Incidència i tendències de l'infant agut de miocardi a Catalunya: Dades del MONICA-Catalunya (1985-88). Rev Lat Cardiol 1992; 13: 131.

(196) López-Pousa S, González V. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de las enfermedades cerebrovasculares. Neurología (Esp) 1986; (Supl 1): 6.

(197) Dalmau MM, Aguilar M, Diestre G, Dalmau B, Segura F, Ripoll E. La patología vascular cerebral en el área de Sabadell. La experiencia de un año (abril 1984- marzo 1985) en sus hospitales comarcales. Estudio prospectivo. Neurología (Esp) 1986; 1: 194-197.

(198) López-Sousa S. Aproximación a la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España.

En: Alfaro A, Palao A, Sancho J. (eds). Neuroepidemiología. Barcelona: MCR.1990: 63-73.

(199) Matías J, Alvarez J. Accidentes vasculo-cerebrales isquémicos en adultos jóvenes. En: Yaya R, Sancho J, Laínez JM. (eds). Accidentes cerebro-vasculares isquémicos en adultos jóvenes. Barcelona: MCR. 1987: 271-283.

(200) Reixach R. Accidentes vasculares cerebrales y factores de riesgo. Valoración de 277 casos consecutivos. Rev Clin Esp 1985; 176: 286-288.

(201) Gimeno A, Zaragoza E, Riva C, Ortín A, Díaz J, Leiva C, Díaz-Claderón E. Factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular. Estudio de 162 pacientes. Med Clin (Barc); 1983; 80: 479-482.

(202) Committee. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke 1990; 21: 637-676.

(203) Welin L, Svardsudd K, Wilhemsén L, Larsson B, Tibblin G. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of new born in 1913. N Engl J Med 1987; 317: 521-526.

(204) Wolf PA. An overview of the epidemiology of stroke. Stroke 1990; 21 (Supl 2): 114-116.

- (205) Recommendations on Stroke prevention, diagnosis, and therapy. Special report from the World Health Organization. Stroke 1989; 20: 1407-1431.
- (206) Khaw KT, Connor EB, Suárez L et al. Predictors of stroke associated mortality in the elderly. Stroke 1984; 15: 244-248.
- (207) Tanaka H, Ueda T, Hayashi M et al. Factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. Stroke 1982; 13: 62-73.
- (208) Sullivan JL. The sex differential in ischemic heart disease. Perspect Biol Med 1983; 26: 657-671.
- (209) Hazzard DWR. ¿ Por qué las mujeres viven más tiempo que los varones? JANO 1990; XXXVIII, 910: 61-68.
- (210) Khaw KT, Barret-Connor E. Family history of stroke as an independent predictor of ischemic heart disease in men and stroke in women. Am J Epidemiol 1986; 123: 59-66.
- (211) Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. Stroke 1993; 24: 1366-1371.
- (212) Díaz JF, Hachinski VC, Pederson LL, Donald A. Aggregation of multiple risk factors for stroke in siblings of patients with brain infarction and transient ischemic attacks. Stroke 1986; 17: 1239-1242.

(213) Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. *Stroke* 1992; 23: 221-223.

(214) Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. *Arch Intern Med* 1992; 152: 938-945.

(215) MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease . Part I. Effects of prolonged differences in blood pressure. Evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.

(216) Villar J. Hipertensión sistólica aislada como factor de riesgo cardiovascular. En: Hipertensión sistólica aislada. Luque M, Guillén T (eds). Liga Española de Hipertensión Arterial y Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Madrid 1992.

(217) Mas JL, Zuber M. Epidemiology of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1 (Supl 1) 36-44.

(218) Wolf PA, Kannel WP, McGee DL. Prevention of ischemic stroke: risk factors. En: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu (eds). *Stroke, Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York. Churchill Livingstone 1985: 967-988.

(219) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WP. Atrial fibrillation: a mayor contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1560-1564.

(220) Wibers DO, Whisnant JP, O'Fallow WM. Reversible Ischemic Neurologic Deficit (RIND) in a community. Minnesota, 1955, 1955 through 1974. *Neurology* 1982; 32: 459-465.

(221) Abbott RD, Onahue RP, MacMahon SW et al. Diabetes and the risk stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987; 257: 949-952.

(222) Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for the stroke? *Am J Epidemiol* 1988; 128: 116-123.

(223) Gómez-Isla T, Ferrero J. Los factores de riesgo en el infarto cerebral aterotrombótico. ¿Hay perfiles diferenciados entre el infarto extenso cortical y el infarto lacunar? Un estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 561-567.

(224) Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990; 21: 848-853.

(225) Ingall TJ, Homer D, Whisnant JO et al. Predictive value of carotid bruit for carotid atherosclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46: 418-424.

(226) Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Risk factors for stroke. En: Smith RR (ed). *Stroke and the extracranial vessels*. New York. Raven Press 1984: 47-58.

(227) Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA et al. Cigarette smoking. A risk factor for hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke. Arch Intern Med 1989; 149: 2053-2057.

(228) Vessey MP, Lawless M, Yeates D. Oral contraceptives and stroke; findings in a large prospective study. Br Med J 1984; 289: 530-531.

(229) Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, Wolf PA. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. JAMA 1995; 273: 1113-1117.

(230) Tobian L, Lange JM, Johnson MA et al. High-K diets markedly reduce brain hemorrhage and infarcts, death rate and mesenteric arteriolar hypertrophy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Hypertens Suppl 1986; 5: 205-207

(231) Manson JE, Gaziano JM, Jonas MA, Hennekens CH. Antioxidant and cardiovascular disease: a review. J Am Coll Nutr 1993; 12: 426-432.

(232) Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 1993; 270: 2693-2698

(233) Smith EB, Keene GA, Grant A, Strik G. Fate of fibrinogen in human arterial intima. Arteriosclerosis 1990; 10: 263-275.

(234) Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are mayor risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83: 836-844.

(235) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingahm Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-1010.

(236) Ernts E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.

(237) Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis* 1993; 100: 1-12.

(238) Eisenberg S. Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction. *Circulation* 1966; (Supl 5): 10-14.

(239) Dormandy JA, Hoare E, Colley J, Arrowsmith DE, Dormandy TL. Clinical, haemodynamic, rheological, biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. *Br Med J* 1973; 4: 576-581.

(240) Resch KL, Ernst E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Ann Intern Med* 1992; 117: 371-375.

(241) Serna de la, G. Fibrinógeno: un factor mayor de riesgo cardiovascular, potente e independiente aún no utilizado en medicina preventiva. Clin Invest Arterioclerosis 1994; 6: 14-19.

(242) Welin L, Svardsudd K, Wilhemsen L et al. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of new born in 1913. N Engl J Med 1987; 229: 521-526.

(243) Gousslavsky J, Van Melle G, Desplan PA et al. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in the Lausanne Stroke Registry. Stroke 1990; 21: 715-720.

(244) Warlow CP. Cerebrovascular Disease. En Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DA (eds): Oxford Textbook of Medicine. Oxford, Oxford University Press 1987; 21: 155-170.

(245) Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton J, Cohen JD. MRFIT Research Group: serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350.977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 1989; 320: 904-910.

(246) Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipids concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. BMJ 1991; 303: 605-609.

(247) Stolley PD, Kuller LH, Nefziger MD et al: Three area epidemiological study og geographic differences in stroke mortality. II. results. Stroke 1977; 8: 551-557.

(248) Noma A, Matsushita S, Komori T et al: High and low density lipoprotein cholesterol in myocardial infarction and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1979; 32: 327-331.

(249) Tilvis RS, Erkinjuntti T, Sulkava R, Farkkila M, Miettinen TA. Serum lipids and fatty acids in ischaemic strokes. *Am Heart J* 1987; 113: 615-619.

(250) Mendez I, Hachinski V, Wolfe B. Serum lipids after stroke. *Neurology* 1987; 37: 507-511.

(251) Qizilbash N, Duffy S, Warlow Ch, Mann J. Lipids are risk factors for ischaemic stroke: a overview and review. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 127-136.

(252) Rhoads GG, Popper JS, Kagan A, Yano K. Incidence of transient cerebral ischaemic attack in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1980; 11: 21-26.

(253) Tell GS, Philos DR, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular atherosclerosis. A review. *Stroke* 1988; 19: 423-430.

(254) Ballantyne D, Grossart KWG, Ballantyne JP, Young A, Lawrie TDV. Relationship of plasma lipids and lipoproteins concentration to cerebral atherosclerosis and electrocardiographic findings. *J Neurol Sci* 1974; 23: 323-329.

- (255) Rossner S, Kjellin KG, Mettinger KL, Siden A, Soderstrom CE. Dyslipoproteinemia in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Atherosclerosis* 1978; 30: 199-209.
- (256) Sadoshima S, Kurozumi T, Tanaka K, Ueda K, Takeshita M, Hirota Y et al. Cerebral and aortic atherosclerosis in Hisayama, Japan. *Atherosclerosis* 1980; 36: 117-126.
- (257) 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. *BMJ* 1994; 309: 11-15.
- (258) Gordon T, Kanner WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease and death: the Framingham study. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1128-1131.
- (259) Nubiola AR, Masana L, Masdeu S, Rubiés-Prat J. High-density lipoprotein cholesterol in cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1981; 38: 468-474.
- (260) Wolf PA, Kannel WB. Reduction of stroke through risk factor modification. *Semin Neurol* 1986; 6: 243-253.
- (261) Sidharam R. Risk factors for ischemic stroke. a case control analysis. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 24-30.

(262) Aronow WS, Gutstein H, Lee NH, Edwards M. Three year follow-up of risk factors correlated with new atherotrombotic brain infarction in 708 elderly patients. *Angiology* 1988; 39: 563-566.

(263) Bihari-Vega M, Szekely J, Gruber E. Plasma high density lipoproteins in coronary, cerebral and peripheral vascular disease. The influence of various risk factors. *Atherosclerosis* 1981; 40: 337-345.

(264) Murai A, Tanaka T, Miyahara T, Kemeyama M. Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 1981; 12: 167-172.

(265) Adams RJ, Carroll RM, Nichols FT, McNair N, Feldman DS, Feldman EB et al. Plasma lipoproteins in cortical versus lacunar infarction. *Stroke* 1989; 20: 346-354.

(266) Woo J, Lau E, Lam CWK, Kay R, Teoh R, Wong HY et al. Hypertension, lipoprotein(a) and apolipoprotein A-I as risk factors for stroke in the Chinese. *Stroke* 1991; 22: 203-208.

(267) Pedro-Botet J, Sentí M, Nogués X, Rubiés-Prat, Roquer J, D'Olhaberriague L et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Role of lipoprotein(a), triglyceride-rich lipoproteins, and apolipoprotein E polymorphism. *Stroke* 1992; 23: 1556-1562.

(268) Tejada J, Martínez-Valderrabano J, Fernández-López F, Hernández-Echevarría, Balboa O, Martínez-Blanco L et al. Infartos lacunares. Estudio comparativo de factores de riesgo y estenosis carotídea. Rev Clin Esp 1995; 195: 141-146.

(269) Jovicic A, Ivanisevic V, Ivanovic. Lipoprotein (a) in patients with atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disorders. Atherosclerosis 1993; 98: 59-65.

(270) Nogués X, Sentí M, Pedro-Botet J, Molina L, Serrat R, Pons S et al. Enfermedad cardíaca coronaria y lipoproteína (a): su relación con otros factores lipídicos de riesgo cardiovascular. Med Clin (Barc) 1992; 98: 171-174.

(271) Rosengren A, Wilhemsen L, Erickson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. Br Med J 1990; 301: 1248-1251.

(272) Abe A, Noma A, Lee YJ, Yamaguchi H. Studies on apolipoprotein(a) phenotypes. Part 2. Phenotype frequencies and Lp(a) concentrations in different phenotypes in patients with angiographically defined coronary artery diseases. Atherosclerosis 1992; 96: 9-15.

(273) Nogués X, Sentí M, Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J, Vidal-Barraquer F. Serum lipoprotein(a) levels in men with peripheral vascular disease. Angiology 1991; 42: 659-664.

(274) Tyrrel J, Cooke T, Reilly M et al. Lipoprotein (Lp(a)) and peripheral vascular disease. *J Intern Med* 1992; 232: 349-352.

(275) Pisa Z, Uemura K. CVD Mortality Trends in 27 Industrial Countries in 1970-1980. *WHO Internal Communication*. 1984; 84: 21.

(276) Pisa Z, Uemura K. Trends of Mortality from Ischemic Heart Disease and other Cardiovascular Disease in 27 Countries, 1968-1977. *World Health Stat Q* 1982; 35: 11-47.

(277) Boada M. Enfermedad Cerebrovascular en Geriatria. *Epidemiología y Factores de riesgo*. CV & R (EUA). 1987; 8: 34-45.

(278) Oliveras V. Mortalidad y Morbilidad Cardiovascular (Cardiopatía Isquémica y Accidentes Vasculares Cerebrales) en España. *Med Clin*. 1987; 88: 786-787.

(279) Fuchs R, Sheidt SS. Prevención de la arteriosclerosis coronaria. *CVR & R (EE)* 1985; 6: 459-465.

(280) Varela G, Moreiras O. Evolución de la dieta española en relación con las enfermedades cardiovasculares. *Clin Invest Arterioscl* 1990; 2: 161-166.

(281) Callejo ME. Estudio de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y análisis de los hábitos dietéticos en una zona básica de salud urbana (Z. B. de Salud de San Pablo en Sevilla). Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. 1992.

(282) Balaguer I. Disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica y prevención primaria: ¿existe alguna relación? Rev Esp Cardiol 1992; 45: 9-15.

(283) Rose G, Shipley M. Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 year results of the Whitethal Study. BMJ 1986; 293: 306-307.

(284) Weber G, Fabbrini P, Resi L. Lack of endothelial concanavalin a reactivity in the cerebral arteries of rabbits and monkeys. Atherosclerosis 1982; 42: 125-137.

(285) Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361.662 men. Lancet 1986; ii: 933-936.

(286) Bamford J, Sandercock P, Dennis M et al. A study of active cerebrovascular disease in the community : The Oxfordshire Community Stroke Project: 1981-1986. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 16-22.

(287) Vaverkova H, Novorny D, Ficker L, Vlachova I, Chudackova J. Lipoprotein (a): a genetic risk factor for early ischemic cerebrovascular stroke. Vnitr Lek 1993; 39: 979-987.

(288) Wang SW. Inherited relationship of levels of serum lipid and lipoprotein in nuclear families in patients with arterioclerotic stroke. *Chung Hua Shen Ching Ching Shen Ko Tsa Chih* 1990; 23: 213-215.

(289) Argimón JM, Jiménez-Villa J. Tamaño de la muestra. En: Argimón JM, Jiménez-Villa (eds). *Métodos de investigación. Aplicados a la atención primaria de salud*. Barcelona: Doyma 1991: 77-89.

(290) Motero J, Palomar C, Atienza F, Márquez E. Estudio de la distribución del colesterol en la población adulta de la provincia de Huelva. *Clin Invest Arterioclerosis* 1994; 6: 130-135.

(291) García-Alegría JJ, Gascón F, Dueñas RM, Jiménez J, Pérez-Jiménez F. Colesterol lipoproteico y apolipoproteinas AI y B en la población adulta del Valle de los Pedroches (Córdoba). *Clin Invest Arteriosclerosis* 1992; 4: 5-14

(292) Yuguero JL, RojonJE. Alcoholismo. *Medicine* 1990; 5 (69): 2687-2696.

(293) Allain CC, Ponn LS, Chan CSG, Richmond W. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-474.

(294) Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982 ; 28: 2077-2082.

(295) Kostner GH, Molinari E, Pichler P et al. Evaluation of new HDL<sub>2</sub>/HDL<sub>3</sub> quantification method based on precipitation with polyethyglycol. Clin Chim Acta 1985; 148: 139-146.

(296) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifugue. Clin Chem 1972; 18: 499-502.

(297) Glueck CJ, McCray C, Speirs J. Measurement of serum Apo AI and Apo B: comparison of immunoturbidimetric and rate nephelometric techniques. Clin Chim Acta 1991; 197: 123-132.

(298) Clauss A. Gerringunge physiologische Schnellmethode sur Bestimmung des fibrinogens. Acta Haematol 1957; 17: 237-246.

(299) Public Policy Committe. American Society of Hypertension. Recommendations for clinical blood pressure measurements. Am J Hypertens 1993; 94: 181-187.

(300) Tell GS, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular atherosclerosis: a review. Stroke 1988; 19: 423-430.

(301) Kannel WB, Gordon T, Dawber TR. Role of lipids in the development of brain infarction: The Framingham Study. Stroke 1974; 5: 679-685.

(302) Wolf PA, Kannel WB, Verter J. Current status of risk factors for stroke. Neurol Clin 1983; 1: 317-343.

(303) Hiroyasu I, Jacobs DR, Wentworth D et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial: N Engl J Med 1989; 320: 940-910.

(304) Chapman JM, Reeder LG, Borun ER et al. Epidemiology of vascular lesions affecting the central nervous system: The occurrence of strokes in a sample population under observation for cardiovascular disease. Am J Public Health 1966; 56: 191-201.

(305) Heyman A, Karp HR, Heyden S et al. Cerebrovascular disease in the bi-racial population of Evans County, Georgia. Stroke 1971; 2: 509-518.

(306) Peacock PB, Riley CP, Lampton TD et al. The Birmingham stroke epidemiology and rehabilitation study. In: Stewart GT (ed): Trends in Epidemiology: Springfield, Thomas 1972; pp:231-241.

(307) Okada H, Horibe H, Ohno Y et al. A prospective study of cerebrovascular disease in Japanese rural communities. Akabane and Asahi. 1. Evaluation of risk factors in the occurrence of cerebral haemorrhage and thrombosis. Stroke 1976; 7: 599-607.

(308) Fuller JH, Shipley MJ, Rose G et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia. The Whitehall Study. Br Med J 1983; 287: 867-870.

(309) Chen Z, Collins R, and Peto S. Serum cholesterol levels and stroke mortality. N Engl J Med 1989; 321: 1339-1340.

(310) Wolf PA, Kannel WB, Cupples LA et al. Risk factor interaction in cardiovascular and cerebrovascular disease: En: Furlan AJ (ed): The Heart and Stroke. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1987; pp:331-356.

(311) Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D: Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361,362 men. Lancet 1896; 11: 933-936.

(312) Lapetra J. Análisis de los factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. 1991.

(313) Lindgren A, Nilsson-Ehle P, Norrving B, Johansson BB. Plasma lipids and lipoproteins in subtypes of stroke. Acta Neurol Scand 1992; 86: 572-578.

(314) Gomez-Isla T, Ferrero J. Los factores de riesgo en el infarto cerebral aterotrombótico. ¿Hay perfiles de riesgo diferenciados entre el infarto extenso cortical y el infarto lacunar?. Un estudio de casos y controles. Med Clin (Barc) 1990; 95: 561-567.

(315) Konishi M, Iso H, Komachi Y, Iida M, Shimamoto T, Jacobs DR et al. Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries, The Akita Pathology Study. Stroke 1993; 24: 954-964.

(316) Kostner GM, Marth E, Pfeiffer KP, Wege H. Apolipoproteins AI, AII and HDL phospholipids but not APO-B are risk indicators for occlusive cerebrovascular disease. *Eur Neurol* 1986; 25: 346-354.

(317) Sirtori CR, Gianfranceschi G, Gritti I, Nappi G, Brambilla G, Paoletti P. Decreased high density lipoprotein-cholesterol levels in male patients with transient ischemic attacks. *Atherosclerosis* 1979; 32: 205-211.

(318) Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V. Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation* 1963; 27: 929-934.

(319) Marshall J. Familial incidence of cerebrovascular disease. *J Med Genet* 1971; 8: 84-89.

(320) Whitfield JB, Martin NG. Plasma lipids in twins: environmental and genetic influences. *Atherosclerosis* 1983; 48: 265-277.

(321) Graffagnino C, Gasecki AP, Doig Gs, Hachinski VC. The importance of family history in cerebrovascular disease. *Stroke* 1994; 25: 1599-1604.

(322) Hennekens CH, Jesse MJ, Klein BE, Gourley JE, Blumenthal S. Aggregation of blood pressure in infants and their siblings. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 457-463.

(323) Zimmet P, King H, World trends in diabetes epidemiology. En: Krall LP, (ed). World book of diabetes in practice. Vol 2. Amsterdam: Elsevier, 1986; 38-44.

(324) Howard G, Evans G, Toole JF, Tell J, Rose L, Espeland M et al. Characteristics of stroke victims associated with early cardiovascular mortality in their children. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 49-54.

(325) Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area (North Karelia, Finland). *Brit Heart J* 1979; 42: 429-303.

(326) Heyden S, Heyman A, Camplong L: Mortality patterns among parents of patients with atherothrombotic cerebrovascular disease. *J Chron Dis* 1969; 22:105-110.

(327) The collaborative lipid research clinics program family study. IV. Familial associations of plasma lipids and lipoproteins. Namboodiri KK, Green PP, Kaplan EB, Morrison JA, Chase GA, Elston RA et al. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 975-996.

(328) Schaefer EJ, Genest JJ, Ordovas JM, Salem DN, Wilson PWF. Familial lipoprotein disorders and premature coronary artery disease. *Current Opinion in Lipidology* 1993; 4: 288-298

(329) Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AS. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973; 52: 1533-1543.

(330) Hazzard WR, Goldstein JL, Schrott HG, Motulsky AG, Bierman EL. Hyperlipidemia in coronary heart disease. III. Evaluation of lipoprotein phenotypes of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973; 52: 1569-1577.

(331) Genest JJ, Martin-Munley S, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Meyers R et al. Prevalence of familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-2033.

(332) Vaqué J. Aplicación de la regresión logística. Em: Candell J, Ortega D, eds. *Cardiología nuclear*. Barcelona: Doyma, 1992; 335-351.

(333) Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1975; 1: 16-19

(334) Miller NE. Associations of high density lipoprotein subclasses and lipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1987; 113:589-597.

(335) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.

(336) Gerace TA, Hollis J, Ockene JK, Svendsen K. Smoking cessation and change in diastolic blood pressure, body weight, and plasma lipids. *Prev Med* 1991; 20: 602-620.

(337) Wood PD, Haskell WL, Blair SN, Williams PT, Krauss RM, Lindgren FT et al. Increased exercise level and plasma lipoprotein concentrations: a one-year, randomized, controlled study in sedentary, middle-aged men. *Metabolism* 1983; 32: 31-39.

(338) Heiss G, Johnson NJ, Reiland S, Davis CE, Tyroler HA. The epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 62 (Supl 4): 116-136.

(339) Wood PD, Stefanicck ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weith-reducing diet, with or without exercise, in overweith men and women. *N Engl J Med* 1991; 325: 461-466.

(340) Moer RD, Pearson TA. Effect of low-dose alcohol use versus abstention on apolipoproteins A-I and B. *Am J Med* 1988; 84: 884-890.

(341) Pascual R, Perez-Barba C, Gil V, Merino J. Alcohol y riesgo de arterioclerosis. En: Merino J (ed). *Monografías Clínicas Médicas en Medicina Interna 1. Factores de riesgo vascular*. Madrid: ELA 1993: 133-150.

(342) Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovasular. Documento de consenso. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6: 62-102.

(343) Hulley SB, Gordon S. Alcohol and high-density lipoprotein cholesterol. Causal inference from diverse study designs. *Circulation* 1981; 64 (Supl 3) 57-63.

(344) Klastsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and cardiovascular deaths. *Circulation* (abstract) 1989; 80 (Supl 2): 614.

(345) Hagiage M, Martí C, Rigaud D, Senault C, Fumeron F, Apfelbaum M et al. Effect of moderate alcohol intake on the lipoproteins of normotriglyceridemic obese subjects compared with normoponderal controls. *Metabolism* 1992; 41: 856-861.

(346) Manttari M, Koskinen P, Manninen V, Tenkanen L, Huttunen JK. Lifestyle determinants of HDL<sub>2</sub> and HDL<sub>3</sub> cholesterol levels in a hypercholesterolemic male population. *Atherosclerosis* 1991; 87: 1-8.

(347) Taskinen MR, Nikkila EK, Valikami M, Sane T, Kesaniemi A, Ylikahri R. Alcohol induced changes in serum lipoproteins and their metabolism. *Am Heart J* 1987; 113: 458-464.

(348) Lee AJ, Smith WC, Lowe GD, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 913-919.

(349) Ernst E, Matrai A, Scholzl C, Magyarosy I. Dose-effect relationship between rheology. *Br J Haematol* 1987; 65: 485-487.

(350) Ole DMJ. Lipid effects of smoking. *Am Heart J*. 1988; 1: 272-275.

(351) Brischeto ChS, Connor WE, Connor SJ, Matarazzo JD. Plasma lipid and lipoproteins profiles of cigarette smokers from randomly selected families: enhancement of hyperlipidemia and depression of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983; 52: 675-680.

(352) Mjos OD. Lipids effects of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 272-275.

(353) Vella JC. Apolipoproteínas A-I y B y lípidos séricos en relación al consumo de tabaco. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990; 2: 12-15.

(354) Pardeñ H, Salto E, Salleras L. El tabaco como factor de riesgo. Implicaciones terapéuticas. En: Merino J (ed) *Monografías Clínicas Españolas en Medicina Interna. 1. Factores de riesgo vascular.* Madrid: ELA 1993: 55-62.

(355) Bray G. Obesity a disorder of nutrient partitioning: The MONA-LISA hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1991; 121: 1146-1162.

(356) Vague J, La differenciation sexuelle facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med* 1947; 55: 339-340.

(357) Rabkin SW, Mathewson FA, Hso PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after 26 year observation period: the Manitoba study: *Am J Cardiol* 1977; 39: 452- 458.

(358) Helen B, Hubert MPH, Feinleib M Mcnamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 5: 968-977.

(359) Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1984; 289: 1257-1260.

(360) Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhemsen, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984; 288: 1401-1404.

(361) Despres J, Moorgani S, Lupresn P, Temblay A, Bouchard C. Distribución de la grasa corporal, lipoproteínas plasmáticas y enfermedad coronaria. *Arterioclerosis* 1990; 497-511.

(362) Oberhansli I, Pometta D, Micheli H, Raymond L, Suenram A. Lipid, lipoprotein and apo- A and apo-B lipoprotein distribution in Italian and Swiss school children. The Geneva Survey. *Pediat Res.* 1982; 280: 1563-1574.

(363) Denke MA. Determinantes dietéticos de los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. *CV & RF (Esp)* 1993; 2: 51-57.

(364) Assmann G, Schulte H, von Eckrdstein A. Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad como factor predictor de riesgo coronario. La experiencia PROCAM. CV & RR (Esp) 1993; 2: 7-17.

(365) Carmena R, Ascaso JF, Serrano S, Martinez-Vallas J, Soriano P. Serum HDL concentrations in patients with type I and type II diabetes mellitus. Monogr Atheroscl, Basilea, Karger, 1985; 13: 115-120.

(366) Bradley DD, Wingerd J, Petitti DB et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins. N Engl J Med 1978; 299: 17-20.

(367) Tall AR. Plasma high-density lipoproteins. Metabolim and relationship to atherogenesis. J Clin Invest 1990; 86: 379-384.

(368) Patsh JR, Prasad S, Gotto AM. Postprandial lipemia: a key for the conversion of high density lipoprotein<sub>2</sub> into high density lipoprotein<sub>3</sub> hepatic lipase. J Clin Invest 1984; 74: 2017-2023.

(369) Kottke BA, Zinsmeister AR, Holmes D, Jr, Kneller RW, Hallaway BJ, Mao SJT. Apolipoproteins and coronary artery disease. Mayo Clin Proc 1986; 61: 313-320.

(370) Kraus R. regulation of high density lipoprotein levels. Med Clin North Am 1982; 66: 403-430.

(371) Shintani A, Kikuchi S, Hamaguchi H, Shiigai T. High serum Lipoprotein (a) levels are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24: 965-969.

(372) Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994; 25: 74-78.

(373) Kotsner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Ounici GB. Lipoprotein Lp (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51-61.

(374) Rhoads GG, Dahlén G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp (a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256: 2540-2544.

(375) Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, Frick MH, Manttari, Manninen V et al . Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991 (89) 59-67.

(376) Carlsson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp (a) in hyperlipidemia subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989; 226: 271-276.

(377) Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-1921.

(378) Barakat HA, Carpenter JW, McLondon VD et al. Influence of obesity, impaired glucose tolerance, and MDDM on LDL structure and composition: possible link between hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes* 1990; 39: 1527-1533.

(379) Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.

(380) Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992; 93: 189-199.

(381) Simpson HS, Williamson CM, Olivecrona T, Pringle S, Maclean J, Lorimer AR et al. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 1990; 85: 193-202.

(382) Patsh JR, Misenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336-1345.

(383) Leavell HR, Clark EG. Preventive Medicine for the doctor in his Community. 2<sup>a</sup> ed. Nueva York, Mc Graw Hill, 1958.

(384) Salleras L. Salud del adulto. En: Piedrón-Gil G, Domínguez M, Gálvez R, Cortina P et al (eds). *Medicina Preventiva y Salud Pública* (9<sup>a</sup> ed). Barcelona: Masson-Salvat Medicina 1991: 1148-1158.

(385) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. Can Med Assoc J 1979; 121: 1193-1254.

(386) Gené Badía J. Actividades preventivas. Monografías Clínicas en Atención Primaria. Barcelona: Ediciones Doyma, 1989; 3.

(387) Gray M, Fowler GH. Preventive medicine in general practice. Oxford: Oxford University Press, 1983.

(388) Bonal P, Lapetra J. Impacto de las actividades de cribado en el volumen de la demanda (editorial). FMC 1995; 2: 443-444.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

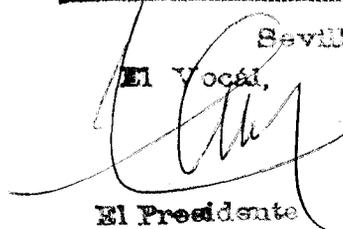
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral

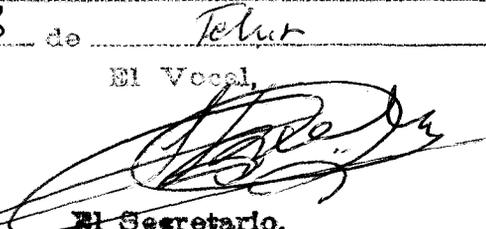
D. José Manuel Sanjaume López

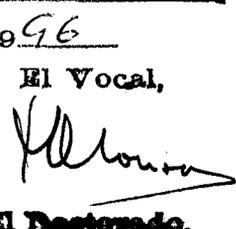
titulada De la función de alteraciones lipoproteicas en pacientes de primer grado de pariente con accidente cerebrovascular de origen arterioembólico menor de 60 años

acordó otorgarle la calificación de apto con honras

Sevilla, 23 de Julio 1996

  
El Vocal,

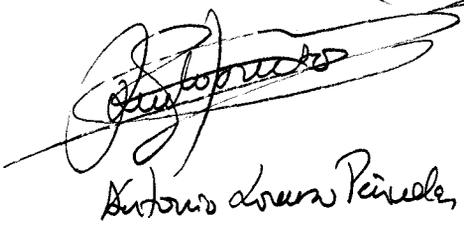
  
El Vocal,

  
El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,

  
Antonio López Pineda,

