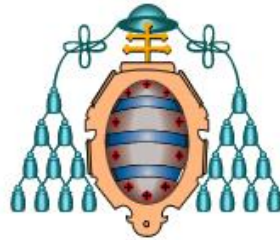


UNIVERSIDAD DE OVIEDO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

**ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LAS CALCIFICACIONES
VASCULARES DETECTADAS EN LAS MAMOGRAFÍAS Y LOS
FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR**

Diego Pidal Meana

Tesis Doctoral

2014



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Análisis de la relación entre las calcificaciones vasculares detectadas en las mamografías y los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.	Inglés: An analysis of the relationship between arterial vascular calcifications seen on mammograms and the risk factors of cardiovascular disease.
2.- Autor	
Nombre: Diego Pidal Meana	
Programa de Doctorado: Anatomía del Sistema Nervioso Central por Resonancia Magnética	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO MORFOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR	

RESUMEN (en español)

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares representan una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, especialmente en los países occidentales.

La presencia de calcificaciones arteriales mamarias (CAM) es un hallazgo frecuente en las mamografías de *screening*, siendo descritas en el 9-12% de las mujeres que se someten a esos estudios. Las CAM son hallazgos que frecuentemente no se informan porque habitualmente se piensa que carecen de importancia clínica. Sin embargo, hay una acumulación de evidencias que sugieren que las CAM podrían ser importantes como marcadores de daño vascular generalizado. El propósito del presente estudio sería evaluar si la presencia de CAM en las mujeres que se someten a programas de detección precoz de cáncer de mama se asocia con la presencia de factores clínicos y serológicos de riesgo cardiovascular aumentado.

Pacientes, material y método

Este estudio se realizó en el marco de un programa poblacional para la detección precoz del cáncer de mama en mujeres con edades comprendidas entre los 45-65 años, llevado a cabo en el Hospital de Jove en Gijón (España). Revisamos las mamografías de 1759 mujeres. Se ofreció a todas esas mujeres participar. Finalmente, 136 mujeres (68 con CAM y 68 sin CAM) participaron en el estudio. Se obtuvieron mamografías que fueron evaluadas de acuerdo con el sistema de clasificación recomendado por la *American College of Radiology*.

Resultados

Revisamos las mamografías de 1759 pacientes. Un total de 147 (8,36%) presentaron CAM. De las 68 mujeres con CAM incluidas en el presente estudio, 51 (75%) tenían CAM en una sola mama, mientras que 17 (25%) tuvieron CAM en ambas mamas. De acuerdo a la densidad radiológica a la percepción óptica de las calcificaciones, 45 (66,1%) mujeres mostraron CAM con densidad tenue, 18 (26,4%) con densidad moderada y 5 (7,3%) con densidad intensa. Un total de 46 (67,6%) mujeres mostraron una sola arteria mamaria calcificada, 16 (23,5%) mostraron dos, 4 (5,8%) tuvieron tres, y 2 (2,9%) presentaron cuatro arterias calcificadas. El porcentaje de mujeres con historia previa de dislipemia fue significativamente más alto entre aquellas con CAM ($p=0,007$); sin embargo, el porcentaje de fumadoras fue significativamente más alto entre las mujeres sin CAM ($p=0,023$). No se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de urea, glucosa, ácido úrico, creatinina, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, ácido fólico, vitamina B12, TSH o cisteína entre ambos grupos de pacientes. Sin embargo, las mujeres con CAM mostraron niveles séricos más altos de triglicéridos

($p=0,006$), homocisteína ($p=0,002$) y PCR-as ($p=0,003$) que las mujeres sin CAM. De igual modo, en las mujeres con CAM también encontramos un porcentaje significativamente mayor de casos con ratio LDL-CL/HDL-CL (índice de riesgo coronario >2) elevado con respecto a las mujeres sin CAM ($p=0,04$).

Discusión

Nuestros resultados muestran asociaciones significativas entre las CAM y reconocidos factores de riesgo cardiovascular clínicos y bioquímicos. Por lo tanto, pensamos que el hallazgo de CAM en las mamografías de los programas de detección precoz de cáncer de mama, podría tener una utilidad adicional, la de identificar mujeres que presentan un riesgo cardiovascular aumentado. En consecuencia, consideramos que nuestro estudio abre la puerta a nuevas investigaciones relacionadas con las estrategias de prevención de las enfermedades cardiovasculares.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction

Cardiovascular disease is a leading cause of mortality and morbidity, especially in Western countries.

The presence of breast arterial calcifications (BAC) is a common finding on screening mammograms, having been described in 9-12% of women undergoing these studies. BAC is currently an unreported finding because it is commonly thought to be of no clinical significance. However, accumulating evidence suggest that BAC may be important as a marker for generalized vascular disease. The aim of present study was to assess whether the presence of BAC from a population-based breast cancer-screening program is associated with clinical and serological markers of increased cardiovascular risk.

Patients, material and method

This study was performed in the framework of a population-based program for the early detection of breast cancer in women aged 45-65 years, carried out at Hospital de Jove in Gijón (Spain). We revised mammograms from 1759 women. We invited as many patients as possible to participate. Finally, 136 women (68 with BAC and 68 without BAC) accepted to enter the study. In each case, were obtained mammograms were evaluated according to the classification system recommended by the American College of Radiology.

Results

Mammograms from 1759 women were revised. One hundred and forty seven (8.36%) women showed BAC. Of the 68 women with BAC included in the present study, 51 (75%) had BAC in one breast, and 17 (25%) in both breast. Intensity of arterial calcifications was light in 45 (66.1%), moderate in 18 (26.4%) and intense in 5 (7.3%) women. A total of 46 (67.6%) women had one BAC, 16 (23.5%) had two BACs, 4 (5.8%) had three, and 2 (2.9%) had four BACs. The percentage of women with history of dislipemia was significantly higher among those with BAC ($p=0.007$); however, the percentage of smokers was significantly higher among women without

BAC ($p=0.023$). There were no significant differences in serum levels of urea, glucose, uric acid, creatinine, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, folic acid, vitamin B12, TSH or cysteine between both groups of patients. However, women with BAC showed higher serum levels of triglycerides ($p=0.006$), homocysteine ($p=0.002$) and hs-CRP ($p=0.003$) than women without BAC. Likewise, we found a significantly higher percentage of cases with an elevated LDL-C/HDL-C ratio (coronary risk index >2) amongst women with BAC than in women without BAC ($p=0.04$).

Discussion

Our results showed significant associations of BAC with clinical and biochemical factors associated with cardiovascular risk. Therefore, we think that the single finding of BAC in a population-based breast cancer screening programs, may help to identify women showing increased cardiovascular risk. In consequence, we considered that our study opens the possibility of new investigations on preventive strategies for cardiovascular diseases.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISION ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
MORFOLOGIA Y BIOLOGIA CELULAR

A mis padres

A Mario y Lorena

por su apoyo constante

Agradecimientos

La elaboración de la presente Tesis Doctoral ha supuesto un esfuerzo compartido con varios profesionales que, con su apoyo y colaboración han hecho posible la finalización de este proyecto.

En primer lugar, querría agradecer al Prof. Dr. Alfonso López Muñiz, su cercanía y apoyo demostrados desde hace muchos años, el haberme inculcado el amor a nuestra profesión desde que era un estudiante, y su estímulo y aliento durante la realización de esta tesis. Ha sido, es y será siempre un ejemplo para mí.

Al Dr. Francisco Vizoso, por haberme iniciado con generosidad en el campo de la investigación, por su cercanía y amabilidad, y por haber guiado de forma diligente y excepcional esta tesis.

A los Dres. Juan Carlos Rodríguez e Iván Pidal, cirujano y médico de familia respectivamente, por su colaboración en la obtención de las bases de datos sobre las que se reclutaron las pacientes de este estudio

A los Dres. Óscar Fernández y Paz Pravia, radiólogos del Hospital de Jove, por realizar la valoración de las mamografías, así como por facilitar los datos y las imágenes radiológicas del presente estudio. A la Dra. Marta Ornia, radióloga del Hospital de Cabueñes, por su asesoramiento.

Al Dr. Agustín Venta, especialista en análisis clínicos, por las determinaciones serológicas de las muestras sanguíneas.

Y finalmente, quiero agradecer muy expresamente su colaboración desinteresada, a todas las mujeres que participaron e hicieron posible la consecución de este estudio.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS	15
1 INTRODUCCIÓN	18
1.1 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.....	18
1.1.1 Mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio.....	18
1.1.2 Principales enfermedades cardiovasculares como causa de muerte.....	20
1.1.3 Impacto de las enfermedades cardiovasculares en la pérdida de años de vida ajustados por discapacidad y muerte prematura.....	22
1.1.4 Diferencias en la mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio según el sexo.....	23
1.1.5 Diferencias geográficas en la mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio: comparación entre las distintas comunidades autónomas.....	24
1.1.6 Comparación internacional.....	27
1.1.7 Tendencia temporal.....	27
1.1.8 Morbilidad por enfermedades del sistema circulatorio.....	27
1.1.9 Epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular.....	28
1.1.9.1 Dislipemia.....	29
1.1.9.2 Hipertensión arterial.....	31
1.1.9.3 Tabaquismo.....	33
1.1.9.4 Diabetes Mellitus.....	36
1.1.9.5 Obesidad y Sobrepeso.....	38
1.2 Definición de enfermedad cardiovascular.....	39
1.2.1 Cardiopatía isquémica.....	40
1.2.2 Enfermedad cerebrovascular.....	42
1.3 Fisiopatología de la placa de ateroma.....	42
1.4 Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.....	49
1.4.1 Factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	49

1.4.1.1	Dislipemias.....	52
1.4.1.2	Diabetes.....	54
1.4.1.3	Hipertensión arterial.....	55
1.4.1.4	Tabaquismo.....	56
1.4.1.5	Obesidad.....	56
1.4.2	Nuevos factores de riesgo cardiovascular.....	57
1.4.2.1	Lipoproteína (a).....	58
1.4.2.2	Apolipoproteína B.....	58
1.4.2.3	Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína.....	59
1.4.2.4	Adiponectina.....	60
1.4.2.5	Homocisteína.....	61
1.4.2.6	Polimorfismos genéticos	62
1.4.2.7	PCR-as.....	63
1.5	Cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía (“ <i>screening</i> ” mamográfico).....	64
1.6	Calcificaciones arteriales mamarias (CAM).....	66
2	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	69
3	PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO.....	73
3.1	Población estudiada.....	73
3.2	Datos clínicos.....	74
3.3	Técnica mamográfica.....	75
3.4	Interpretación de las mamografías.....	76
3.5	Muestras sanguíneas y análisis bioquímico.....	79
3.6	Análisis estadístico.....	80
4.	RESULTADOS.....	82
4.1	Incidencia y características morfológicas de las calcificaciones arteriales detectadas en las mamografías.....	82

4.2	Relación entre la presencia de CAM en las mamografías y diversos factores médico-reproductivos.....	89
4.3	Relación entre la presencia de CAM en las mamografías y diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres.....	91
4.4	Relación entre la presencia de CAM en las mamografías y los niveles de marcadores de riesgo cardiovascular en el suero.....	93
4.5	Relación entre la presencia de CAM en las mamografías y los niveles de marcadores de riesgo cardiovascular en el suero considerando como valores de referencia los que predominan en la población europea.....	95
5	DISCUSIÓN.....	99
6	CONCLUSIONES.....	110
7	BIBLIOGRAFÍA.....	112

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACV	Accidente Cerebrovascular
AIT	Accidente Isquémico Transitorio
AMPA	AutoMedida domiciliaria Presión Arterial
Apo-(a)	Apolipoproteína (a)
Apo-B 100	Apolipoproteína-B100
AVAD	Años de Vida perdidos Ajustados por Discapacidad
CAD	Computer Aided Detection
CAM	Calcificaciones Arteriales Mamarias
CC	Circunferencia de Cintura
ECG	ElectroCardioGramma
HbA1c	Haemoglobin glycation
HDL	High Density Lipoprotein
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
I- $\kappa\beta$	Inhibitor Kappa β
IL	InterLeukin
IMC	Índice de Masa Corporal
IMVI	Índice de Masa Ventrículo Izquierdo
JNC	Joint National Comitee
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoproteína (a)
Lp-PLA2	Fosfolipasa A2 asociada a Lipoproteína
MAPA	Monitorización Ambulatoria Presión Arterial

MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1
MMP	Matrix Metalloproteinase
NF- $\kappa\beta$	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NO	Óxido Nítrico
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reactiva
PCR-as	Proteína C Reactiva de alta sensibilidad
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SCACEST	SCA con ascenso del ST
SCASEST	SCA sin ascenso del ST
SEA	Sociedad Española de Arterioesclerosis
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

I.INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

1.1.1 MORTALIDAD POR ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

Las enfermedades cardiovasculares representan uno de los mayores problemas de salud de nuestros días. Son la primera causa de mortalidad en todo el mundo. Ésto ocurre así tanto en los países industrializados, como en los países en vías de desarrollo, en los cuales, su importancia ha ido en aumento ya que estas enfermedades representan una “doble carga” al sumarse, a la persistente amenaza de las enfermedades transmisibles, la elevada incidencia de las enfermedades no transmisibles. Se calcula que en el 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas en todo el mundo, lo cual representó un 30% del total de las muertes registradas ese año; 7,3 millones de esas defunciones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,2 millones a los accidentes cardiovasculares. Se calcula que en el año 2030 morirán cerca de 23,3 millones de personas por enfermedades cardiovasculares (sobre todo por cardiopatías, y accidentes cerebrovasculares), con lo cual se prevé que en el futuro sigan siendo aún la principal causa de mortalidad ¹. Además, cuatro de las diez principales amenazas mundiales para la salud como son: la hipertensión arterial, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la obesidad o el sobrepeso, están relacionadas con las enfermedades cardiovasculares.

Se considera que los dos principales componentes de las enfermedades del sistema circulatorio son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular (en conjunto producen el 60% de la mortalidad cardiovascular total), aunque también debemos reseñar por su importancia, la enfermedad arterial periférica, y la insuficiencia cardíaca, siendo esta última un síndrome donde desembocan numerosas enfermedades cardiovasculares, como la propia cardiopatía isquémica ².

En el año 2012 fallecieron en nuestro país 402.950 personas. La mayor parte de las defunciones en España, al igual que en los países de su entorno socioeconómico, se

produjeron como consecuencia de enfermedades no trasmisibles. Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son en su conjunto responsables de más de la mitad de todas las defunciones que ocurren en nuestro país. En la población española las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la primera causa de mortalidad. Fueron responsables ese año de 122.097 muertes (334 muertes cada día). Ésto supuso el 30,3% de todas las defunciones. La segunda causa más importante de mortalidad fueron los tumores con 110.993 fallecimientos (un 27,5% del total), y la tercera causa las enfermedades del sistema respiratorio con 47.336 fallecimientos (un 11,7% del total). **(Figura 1)**³.

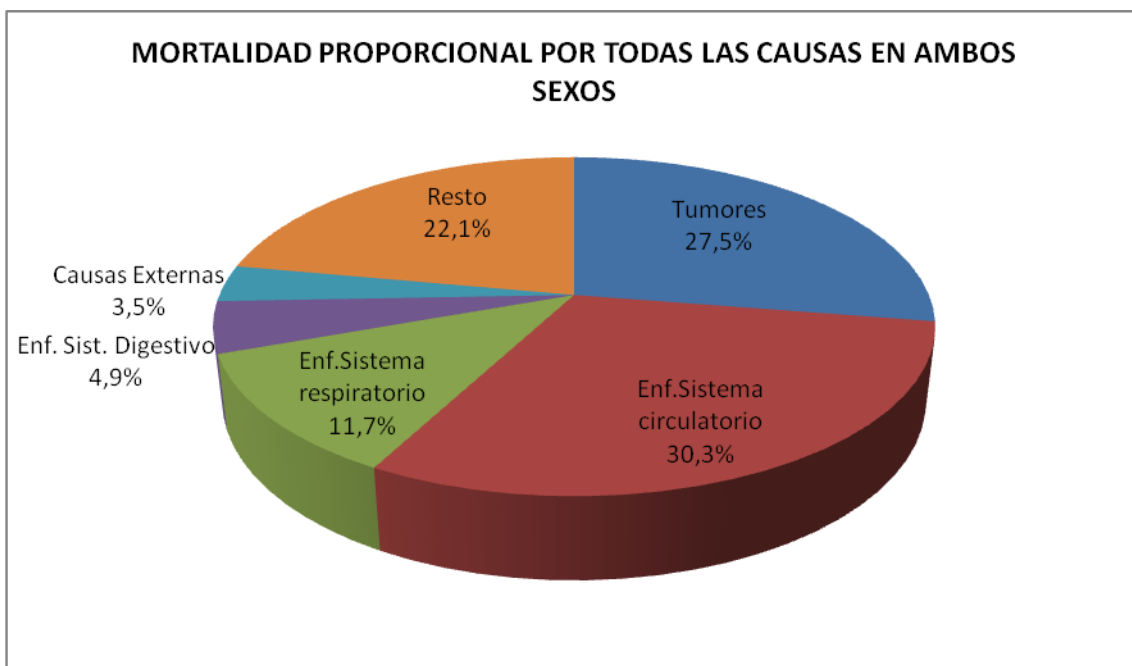


Figura 1. Mortalidad proporcional por todas las causas en ambos sexos. España, 2012³.

Si separamos las causas de mortandad por sexos, no encontramos que en los hombres las enfermedades del sistema circulatorio supusieron la segunda causa de mortalidad (con una tasa de 239,4 fallecidos por cada 100.000), siendo la primera causa de mortalidad los tumores (con 296,3 fallecidos por cada 100.000). Por otro lado, en las mujeres sí supusieron la primera causa de muerte las enfermedades circulatorias (282,2 muertes por cada 100.000), ocupando el segundo lugar los tumores (con 180 muertes por cada 100.000) **(Figura 2)**³.

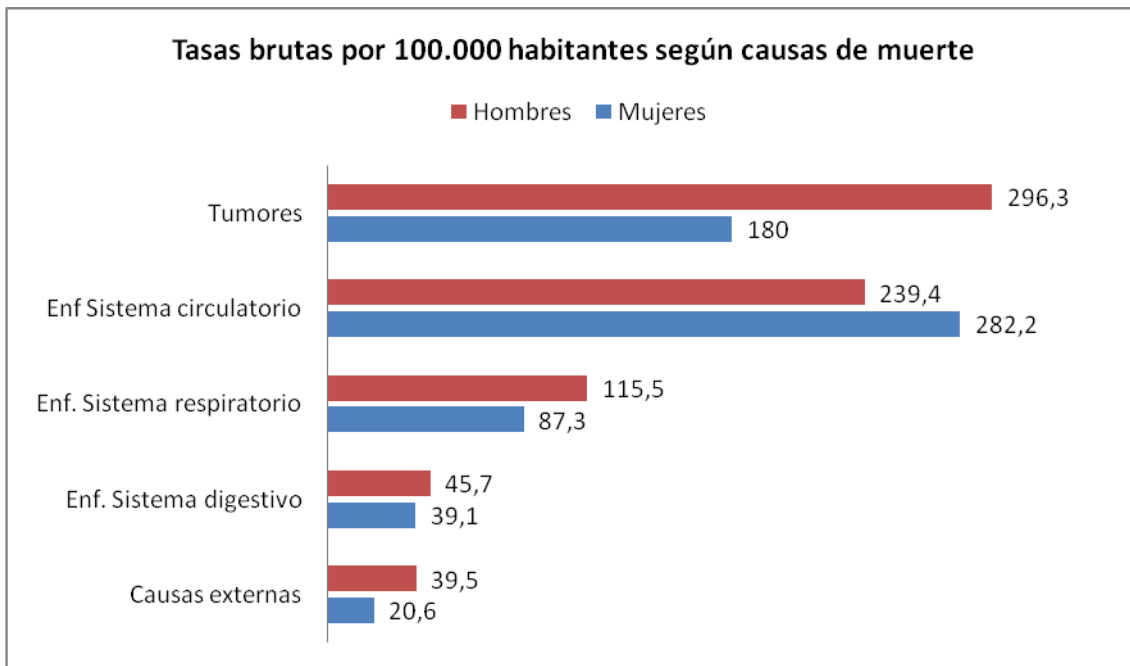


Figura 2. Tasas brutas de mortalidad por 100.000 habitantes según causa de muerte y sexo en España, 2012 ³.

1.1.2 PRINCIPALES ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES COMO CAUSA DE MUERTE

Dentro del grupo de las enfermedades cardiovasculares, las isquémicas del corazón ocuparon el primer lugar en cuanto al número de defunciones en el año 2012 en nuestro país. Un total de 34.751 personas fallecieron en España por esta causa, 19.973 hombres (57,47%) y 14.778 mujeres (42,53%).

Le siguieron las enfermedades cerebrovasculares con un total de 29.520 fallecidos, 12.436 hombres (42,13%) y 17.084 mujeres (57,87%).

A continuación en cuanto a número de fallecidos, aparece la insuficiencia cardiaca con 18.453 defunciones, 6.412 hombres (34,75%) y 12.041 mujeres (65,25%).

Y en cuarto lugar en cuanto al número de fallecimientos, nos encontramos a la enfermedad hipertensiva. En 2012 fallecieron 10.273 personas a consecuencia de la

enfermedad hipertensiva. Un total de 3.354 hombres (32,65%) y 6.919 mujeres (67,35%). (Figuras 3, 4 y 5)³.

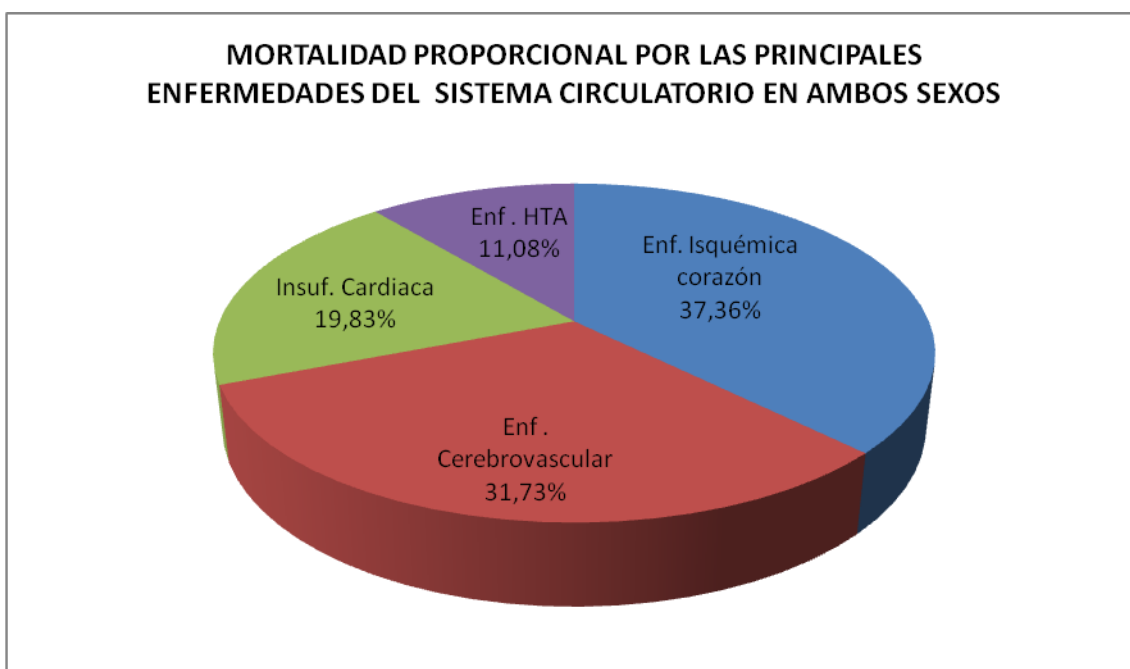


Figura 3. Mortalidad proporcional por las principales enfermedades del sistema circulatorio en ambos sexos. España 2012³.

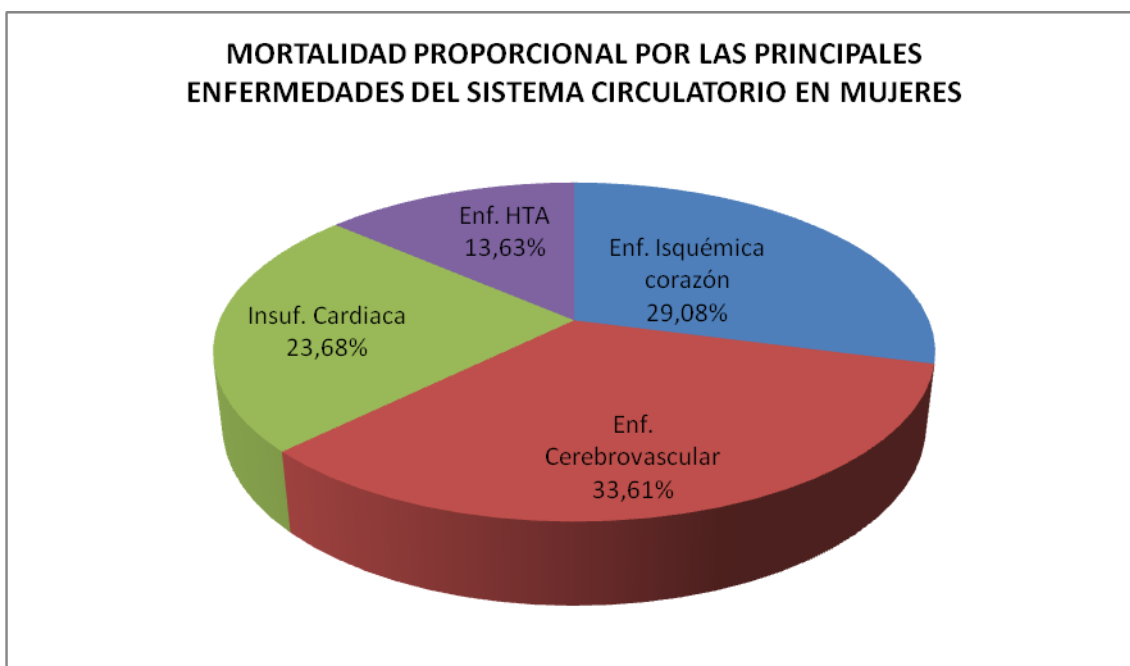


Figura 4. Mortalidad proporcional por las principales enfermedades del sistema circulatorio en mujeres. España 2012³.

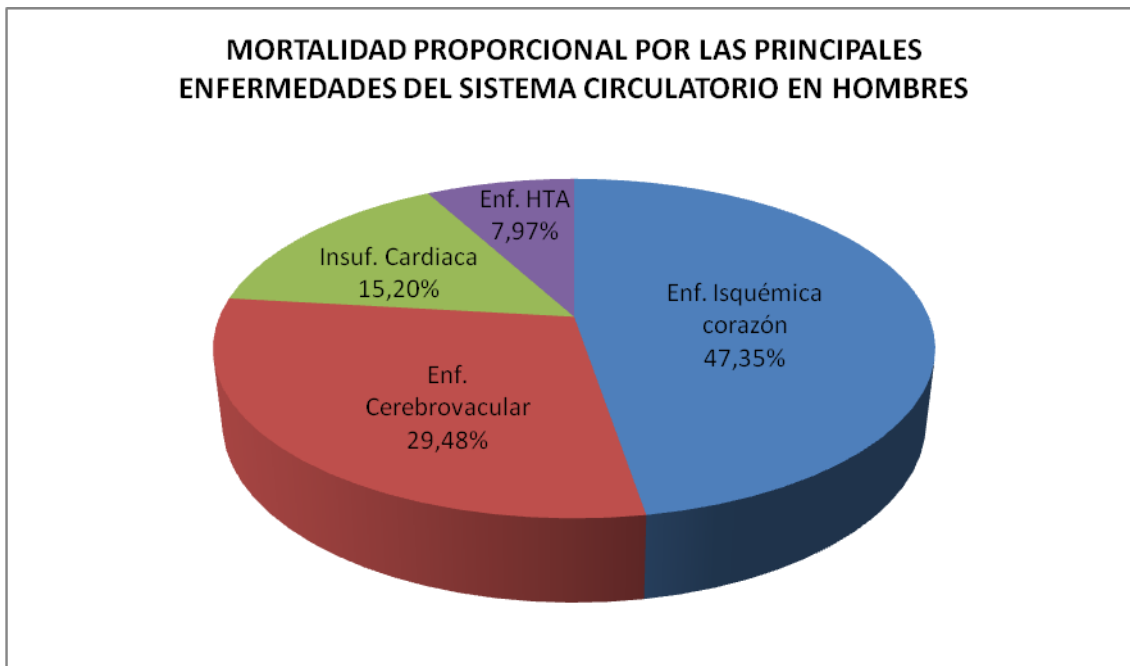


Figura 5. Mortalidad proporcional por las principales enfermedades del sistema circulatorio en hombres. España 2012 ³.

1.1.3 IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA PÉRDIDA DE AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR DISCAPACIDAD Y MUERTE PREMATURA

Como hemos visto, las dos principales entidades que producen un mayor número de muertes de etiología cardiovascular son la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Ambas constituyen el 57,9% de la mortalidad cardiovascular total; el 30,7% de esta mortalidad como consecuencia de la enfermedad coronaria, mayor en varones (38,2%) que en mujeres (24,3%), y el 27,2% debido al ictus, mayor en mujeres (29,2%) que en varones (25%) ⁴.

Sin embargo, analizar la importancia de las enfermedades cardiovasculares únicamente a partir de las tasas de mortalidad no permite cuantificar el verdadero impacto de este grupo de enfermedades en la población española. En cambio, si usamos marcadores que evalúen la cantidad de años perdidos por muerte prematura o por discapacidad, podemos observar como la cardiopatía isquémica y la enfermedad

cerebrovascular ocupan el tercer y cuarto lugar respectivamente en cuanto a años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD), sólo por detrás de la demencia y la depresión. En concreto, entre los varones, la cardiopatía isquémica es la primera causa de AVAD. Si se tiene en cuenta los años de vida perdidos por muerte, la cardiopatía isquémica ocupa el primer lugar, mientras que la enfermedad cerebrovascular se convierte en la cuarta entidad que más pérdida de años por muerte produce ^{4,5}.

1.1.4 DIFERENCIAS EN LA MORTALIDAD POR ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO SEGÚN EL SEXO

En España mueren más mujeres que varones por enfermedades del sistema circulatorio, de las 122.097 muertes cardiovasculares que se produjeron en 2012, el 55% de las defunciones se dieron en mujeres y el 45% en varones ².

Sin embargo, la tasa de mortalidad ajustada por edad de las enfermedades del sistema circulatorio es aproximadamente un 40% mayor en los varones que en las mujeres españolas.

Ésta es una aparente paradoja, la tasa bruta de mortalidad (número absoluto de muertes) por enfermedades cardiovasculares es superior en las mujeres, pero las tasas de mortalidad específicas por edad son más altas en los varones, como resultado de dos hechos bien conocidos. Primero, el mayor riesgo cardiovascular de los varones está reflejado en las tasas específicas de edad. De hecho, el riesgo coronario de los varones es similar al de las mujeres que son 10 años mayores. Segundo, la enfermedad cardiovascular es mucho más frecuente en las edades avanzadas de la vida, donde el número de mujeres es muy superior al de varones. Ésto explica que las mujeres, a pesar de tener menos riesgo cardiovascular que los varones, tienen mayor número de muertes por esta causa ².

1.1.5 DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS EN LA MORTALIDAD POR ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO: COMPARACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Son bien conocidas las diferencias importantes en las tasas de mortalidad del sistema circulatorio ajustadas por edad entre las distintas Comunidades Autónomas españolas ⁶. Se observa que unas Comunidades Autónomas destacan por presentar unas tasas elevadas de mortalidad del sistema circulatorio (Andalucía, Comunidad Valenciana, Canarias y Murcia), mientras que otras tienen una menor mortalidad cardiovascular (Navarra, Madrid, Castilla y León y Cantabria) (**Figura 6**).

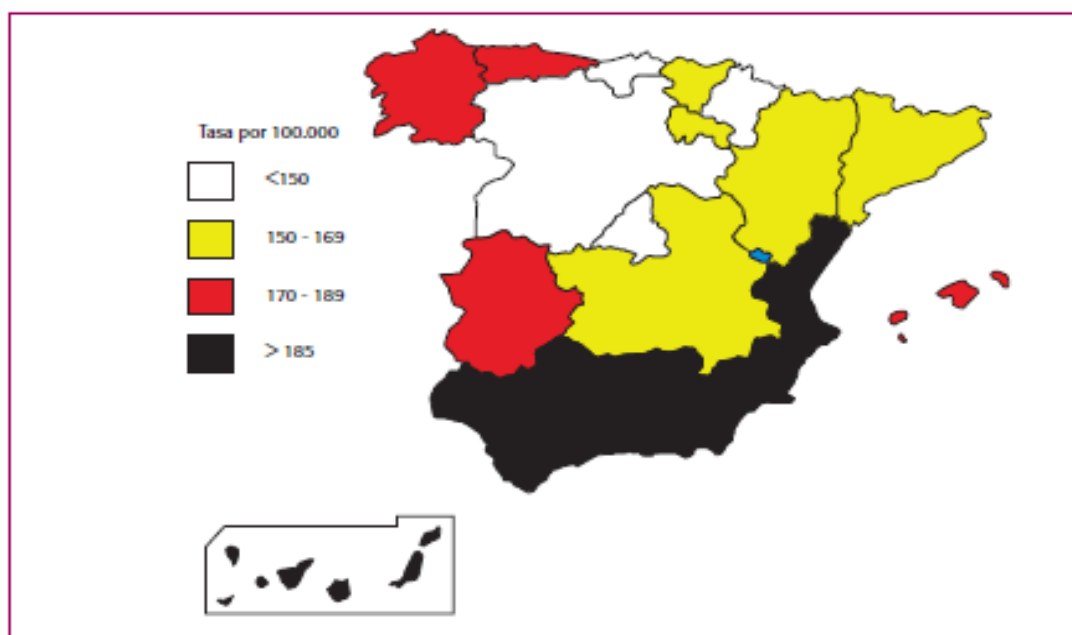


Figura 6. Mapa de la tasa de mortalidad ajustada por edad de las enfermedades del sistema circulatorio en ambos sexos en las Comunidades Autónomas. España 2004 ⁶.

No se conocen con exactitud las razones del patrón geográfico de la mortalidad cardiovascular en España. La mayor mortalidad cardiovascular se da en las zonas más “mediterráneas”, lo que ha sido denominado la paradoja española de la mortalidad cardiovascular. Es posible que entre los factores determinantes se encuentren el nivel

socioeconómico, la actividad física, y los factores dietéticos como el consumo de fruta, pescado y vino ^{7,8}.

1.1.6 COMPARACIÓN INTERNACIONAL

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad de España para el total de las enfermedades del sistema circulatorio (incluyendo la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular) son relativamente más bajas que las de otros países occidentales ^{1,9}.

España presenta un patrón de muerte coronaria semejante al de otros países mediterráneos, y claramente inferior al de los países del centro y norte de Europa, así como de Norteamérica. Se encuentra en una posición media-baja en el contexto de la mortalidad cerebrovascular occidental (al igual que otros países mediterráneos). Las razones de la baja mortalidad coronaria de España no se conocen bien, pero tradicionalmente se ha considerado que su dieta ¹⁰ y, más recientemente, otros hábitos de vida como la actividad física ¹¹, podrían bien contribuir a ello.

Para comparar datos entre países o intervalos de tiempo en los que hay cambios significativos en las estructuras poblacionales según la edad, es mejor usar tasas estandarizadas a partir de una población tipo (la interpretación de la tasa así obtenida es la tasa de mortalidad que se tendría si todos los países tuvieran la misma población).

Las tasas que aparecen a continuación están calculadas con la población estándar recomendada por la Organización Mundial de la Salud (**Tabla 1**) ³. En la tabla 1, aparecen las tasas estandarizadas de mortalidad por 100.000 habitantes para todas las causas de muerte y para las muertes por enfermedades del sistema circulatorio.

**TASAS DE MORTALIDAD ESTANDARIZADAS POR 100.000
HABITANTES. AÑO 2011**

<u>PAÍSES</u>	<u>TODAS LAS CAUSAS</u>	<u>SISTEMA CIRCULATORIO</u>
<u>ALEMANIA</u>	786,8	310,2
<u>AUSTRALIA</u>	673,3	208,2
<u>ESPAÑA</u>	687,1	204,9
<u>E.E.U.U</u>	822,8	261,2
<u>ITALIA</u>	699,2	256,0
<u>COREA</u>	753,9	182,2
<u>JAPÓN</u>	632,8	170,7
<u>MÉXICO</u>	1.019,5	292,1
<u>PAÍSES BAJOS</u>	768,8	217,2
<u>POLONIA</u>	1.020,3	476,2
<u>PORTUGAL</u>	778,4	233,2
<u>REINO UNIDO</u>	790,6	248,7

Tabla 1. Tasas de mortalidad estandarizadas por 100.000 habitantes. Año 2011³.

1.1.7 TENDENCIA TEMPORAL

Las tasas ajustadas de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio están disminuyendo en España desde 1975 ¹². Este descenso ha permitido que desde 1999 ya no sean la primera causa de muerte en los varones. En el periodo de 1975-2004 tuvieron un descenso medio anual del 3,1% (2,9% en varones y 3,3% en mujeres). La mayor parte del descenso de la mortalidad cardiovascular total se debió a una disminución media anual del 4,2% en la mortalidad cerebrovascular (4,1% en varones y 4,4% en mujeres). En estos mismos años, se produjo una discreta disminución de la mortalidad isquémica del corazón del 1,2% anual (1,2% en varones y 1,4% en mujeres). También se ha producido un descenso de la mortalidad por insuficiencia cardiaca del 2% anual (2,4% en varones y 1,8% en mujeres).

Si tenemos en cuenta los datos más recientes, en el año 2012 y siguiendo esta tendencia, se produjo un ligero descenso del 0,2% de las enfermedades isquémicas con respecto al año anterior. Las enfermedades cerebrovasculares en cambio, sufrieron un incremento del 2,3% con respecto al 2011 ³.

Este descenso de la mortalidad cardiovascular que se ha venido produciendo en España concuerda con el descenso producido en Europa Occidental, y aunque las causas son múltiples y complejas, la reducción de los factores de riesgo y las mejoras en los tratamientos cardiovasculares han tenido un papel fundamental ¹³.

1.1.8 MORBILIDAD POR ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

La tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio ha sido de un constante aumento en los últimos años, tanto en varones como en mujeres. En los próximos años se prevé un aumento del número de hospitalizaciones por estas enfermedades, debido principalmente a tres motivos.

Primeramente, como consecuencia del desarrollo tecnológico que permitirá ofrecer a los pacientes nuevos instrumentos diagnósticos y terapéuticos. En segundo lugar, como consecuencia de la mayor supervivencia de estos pacientes (en particular los que han sufrido infarto de miocardio), lo que también originará nuevas hospitalizaciones ¹⁴. Por último, y en mucha menor medida, debido al envejecimiento poblacional ¹⁵.

Durante el año 2011 se produjeron en nuestro país 4.670.687 altas hospitalarias. Las hospitalizaciones por enfermedades circulatorias fueron el motivo más frecuente de ingreso (13,0 de cada 100 altas). Le siguieron el grupo de enfermedades del aparato digestivo (12,1), los episodios de embarazo y puerperio (11,8), las enfermedades del aparato respiratorio (11,1) y los tumores (9,5) ¹⁶.

Por sexo, los episodios de embarazo, parto y puerperio continuaron siendo la primera causa de hospitalización en las mujeres, con el 22,2% de las altas en 2011. Las siguientes causas de hospitalización en las mujeres correspondieron al grupo de enfermedades del aparato circulatorio (10,9%). En los hombres, las enfermedades que dieron lugar a un mayor número de hospitalizaciones fueron las del aparato circulatorio, con el 15,4% del total ¹⁶.

Además, el grupo de enfermedades que causaron una mayor estancia hospitalaria en nuestro país fueron las enfermedades del aparato circulatorio con un 15,1% de las estancias totales ¹⁶.

1.1.9 EPIDEMIOLOGÍA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte prematura a nivel mundial, y una de las mayores causas de morbilidad y pérdida de calidad de vida relacionada con la salud en los países desarrollados. A pesar de la aparición de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular, los principales factores de riesgo cardiovascular (aquellos condicionantes que incrementan la probabilidad de

padecer o morir por una enfermedad cardiovascular) continúan siendo los mismos identificados hace décadas, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, etc, que son los que recogen las diferentes tablas para el cálculo del riesgo cardiovascular que se usan en la práctica clínica diaria. La cuantificación de la importancia de las enfermedades cardiovasculares y sus principales factores de riesgo constituye un aspecto esencial para comprender la auténtica dimensión de este problema y para una adecuada planificación de los recursos sanitarios existentes ¹⁷. Además la mayoría de las enfermedades cardiovasculares pueden prevenirse actuando sobre los factores de riesgo modificables. Lo que es de capital importancia ya que en torno al 50% de las reducciones en mortalidad cardiovascular se deben al control de sus principales factores de riesgo ¹⁸.

Las enfermedades cardiovasculares en España tienen una magnitud intermedia en el contexto del mundo desarrollado, aunque siguen constituyendo la primera entre las causas de muerte y morbilidad; además, presentan importantes diferencias por edades, género, entre lugares y a lo largo del tiempo. Además, uno de los principales responsables de esta situación, parece ser la escasa práctica de la prevención cardiovascular, como lo evidencia la epidemiología actual de los factores de riesgo cardiovascular en España, con una elevada frecuencia y un pobre control.

1.1.9.1.DISLIPEMIA

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables de la enfermedad cardiovascular. Diversos estudios han mostrado una relación continua y gradual entre la hipercolesterolemia y la mortalidad por cardiopatía isquémica. Además, la reducción de la colesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular general, tanto en la prevención primaria como en prevención secundaria ¹⁹.

Uno de cada dos adultos de España es hipercolesterolémico. De ellos, el 50% lo saben, y de éstos el 42% están tratados con fármacos. Finalmente, el 53% de los hipercolesterolémicos tratados están controlados. Casi la mitad (46%) de los españoles tiene el colesterol LDL elevado, y el 57% de los individuos tratados está controlado ²⁰.

Epidemiológicamente, la asociación entre la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo cardiovasculares es frecuente. En un estudio realizado en atención primaria, se observó que un 31% de los pacientes de 31 a 65 años que acuden a la consulta del médico de familia tienen dos factores de riesgo cardiovascular, y un 6% tres factores de riesgo cardiovascular, considerando la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el tabaquismo ²¹.

En el contexto de la atención sanitaria, el estudio Hispalid estudió 33.000 pacientes atendidos en consultas de atención primaria en el conjunto de España en 2003, y obtuvo que uno de cada cuatro pacientes que acude a estas consultas médicas está diagnosticado de dislipemia ²² (**Figura 7**).

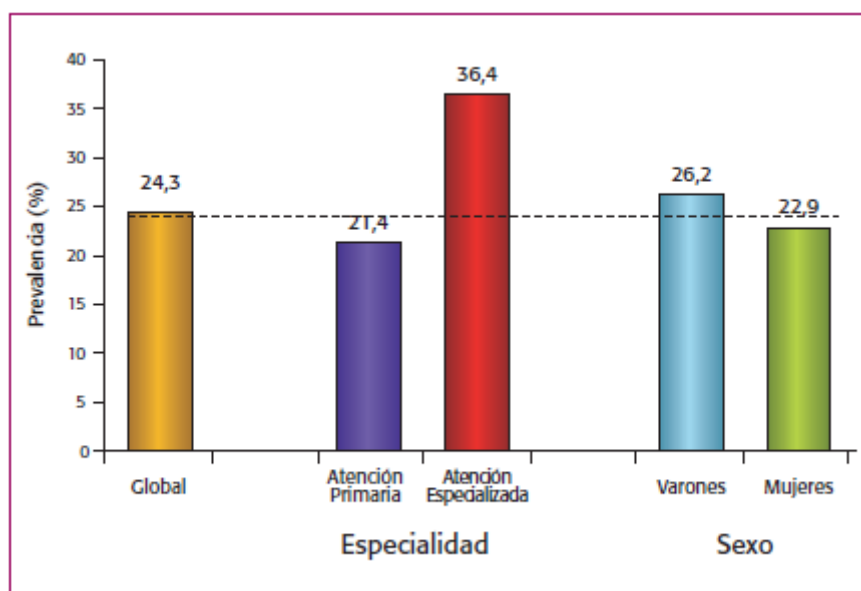


Figura 7. Prevalencia de la dislipemia en las consultas de atención primaria en España. (Vegazo et al, 2006) ²².

Además, en el estudio Hispalid, el 73% de los pacientes dislipémicos estaban tratados con fármacos hipolipemiantes (el 88% de éstos sólo con estatinas), el 69% con dieta para dislipemia y sólo el 7% de los pacientes estudiados no recibían ningún tratamiento. Así pues, se encontró que el grado de tratamiento farmacológico de la dislipemia en las consultas de atención primaria españolas es moderadamente alto (tres de cada cuatro pacientes lo reciben). Por otra parte, el control de la enfermedad es bajo, pues sólo uno de cada tres dislipémicos diagnosticados y tratados está controlado adecuadamente ²³. Además, y contrariamente a lo deseable, el grado de control

disminuye conforme aumenta el riesgo cardiovascular de los pacientes ²⁴. Entre los factores asociados al mal control de la dislipemia figuran la sobreestimación del control real de los pacientes por parte de los médicos, la inercia clínica terapéutica (conducta terapéutica más conservadora ante los pacientes realmente mal controlados), y el incumplimiento terapéutico ^{23, 24, 25}.

En el contexto internacional, las prevalencias y los valores promedios de lípidos en España son similares o más bajas a los observados en otros países anglosajones y Estados Unidos, aunque la incidencia y la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón siguen siendo más bajas en España. Esta paradoja podría deberse a un mejor perfil lipídico (menor índice de colesterol total/colesterol HDL), quizá por influencia de la dieta mediterránea, o a otros factores no bien conocidos por el momento ¹⁹.

1.1.9.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La elevación de la presión arterial se asocia a un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular, incluso cuando las elevaciones son ligeras. La hipertensión arterial (HTA) puede ser tratada de forma efectiva, disminuyendo de esta manera la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, y muy especialmente la enfermedad cerebrovascular ¹⁸.

La prevalencia de HTA en la población adulta de España, como en otros países desarrollados, es elevada ^{20, 26, 27}. Actualmente el 33% de los individuos de la población general adulta (mayor de 18 años) de España son hipertensos (presión arterial mayor o igual que 140/90 mmHg o en tratamiento farmacológico antihipertensivo) ²⁶. Estas cifras suben al 40-50% en edades medias ²⁸ y al 68% en los mayores de 60 años ²⁹.

En España, casi dos tercios de los pacientes hipertensos saben que lo son. Entre éstos, el 79% está a tratamiento con fármacos antihipertensivos. Entre los tratados, el 46% tiene la presión arterial controlada. Por tanto, poco más del 20% de los hipertensos españoles están bien controlados. El conocimiento y tratamiento de la HTA aumenta con la edad; no así el control, probablemente por la mayor dificultad de controlar la presión sistólica elevada, que es el componente principal de la hipertensión en las personas más mayores ^{20, 26, 28, 29} (**Tabla 2**).

MAGNITUD Y MANEJO DE LA HTA EN ESPAÑA

PREVALENCIA HTA	33,1%
HTA CONOCIDA	59,4%
HTA TRATADA	78,7%
HTA CONTROLADA	46,3%

Tabla 2. Magnitud y manejo de la hipertensión arterial en España (Estudio ENRICA) ²⁰.

El control de la HTA es de vital importancia, ya que se trata del factor de riesgo más importante en la aparición de accidentes cerebrovasculares. La relación entre tensión arterial y riesgo de eventos cardiovasculares es continua e independiente de otros factores de riesgo. El tratamiento de la HTA ha sido asociado a un 40% de reducción de riesgo de ictus y a un 15% de infarto de miocardio. Sin embargo, el riesgo atribuible (el exceso de mortalidad debido a la HTA) es mayor para la cardiopatía coronaria que para el ictus, como reflejo de una mayor incidencia de cardiopatía isquémica en la mayor parte de países europeos. No obstante, la incidencia relativa de ictus en nuestra población, cada vez más envejecida, está aumentando.

En general, las personas de alto riesgo cardiovascular, diabéticos y enfermos renales crónicos, están menos controlados que el conjunto de la población con un riesgo medio menor ^{30,31}.

De otro modo sabemos, que cuando se utilizan técnicas de monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24h (MAPA), o de automedida domiciliaria de la presión arterial (AMPA), el grado de control obtenido es claramente superior al observado en estudios clínicos o en encuestas poblacionales ^{18,32}.

1.1.9.3. TABAQUISMO

El consumo de tabaco constituye uno de los principales riesgos para la salud del individuo, incluyendo la salud cardiovascular, y además, es la primera causa de morbi-mortalidad prematura y prevenible en cualquier país desarrollado. También en España al igual que en otros países occidentales, continúa siendo, a pesar del descenso continuado desde los años 90 en el número de muertes atribuibles al tabaco, la primera causa de mortalidad evitable ².

La exposición involuntaria al humo del tabaco, el tabaquismo pasivo, también provoca un grave problema de salud pública y un riesgo aumentado de padecer enfermedades cardiovasculares, tumorales y respiratorias ³³.

El tabaquismo es un factor de riesgo muy prevalente en nuestro país. El 24,0% de la población de 15 y más años afirma que fuma a diario, el 3,1% es fumador ocasional, el 19,6% se declara exfumador y el 53,5% nunca ha fumado ³⁴.

Desde 1993 a 2012 el porcentaje de población que consume tabaco a diario muestra un continuo descenso, fundamentalmente a expensas de los hombres. Desde 2003 también se aprecia un descenso en las mujeres, aunque menos acusado. Así mientras en 1993 un 36,3% de la población de 16 años y más fumaba (48,8% de los hombres y 24,4% de las mujeres). Ese porcentaje fue del 29,5% en el año 2007 (35% de los hombres y 23,9% de las mujeres) ², y del 24,0% (27,9% hombres y 20,2% mujeres) en el año 2012 ³⁴. Un avance considerable si lo comparamos con el año 2003 que era del 31% ^{35, 36}.

En los varones se ha ido reducido considerablemente el porcentaje de fumadores (55,1% en 1987, 37,6% en 2003, 35% en 2007 y 27,9% en 2012), pero en las mujeres aumentó durante años para luego iniciar un descenso en los últimos años (pasando del 22,9% en 1987 al 24,7% en 2003, al 23,9% en 2007, y al 20,2% en 2012) ^{2, 34, 37} (**Tabla 3**).

	Fumadores (%)		
	Total	Varón	Mujer
1978	40,1	64,7	16,6
1987	38,4	55,1	22,9
1993	36,3	48,8	24,4
1995	36,9	47,2	27,2
1997	35,8	44,9	27,2
2001	34,5	42,2	27,3
2003	31,0	37,6	24,7
2007	29,5	35,0	23,9
2012	24,0	27,9	20,2

Tabla 3. Prevalencia del tabaquismo en la población de 16 y más años, por tipo de consumo y sexo. España, 1978-2003 ^{34, 37}.

De acuerdo con la información del Centro de Investigaciones Sociológicas, en el año 2005 fumaba en España un 25,8% de la población mayor de 18 años, es decir, 9.288.000 personas (sobre una población de 36 millones de españoles mayores de 18 años) ³⁶. A finales del 2006, un año después de la entrada en vigor de la Ley de medidas sanitarias frente al tabaquismo ³⁸, fumaban el 23,7% de los mayores de 18 años, es decir, 8.532.000 personas. Por tanto dejaron de fumar en un año 756.000 españoles; o lo que es lo mismo, un 8,1% de las personas que fumaban un año antes habían dejado de fumar. Por lo que, la prevalencia de consumo de tabaco en el año 2006 en nuestro país fue de 2,1 puntos menos que en el año 2005.

Con respecto a los estudiantes (de 14-18 años) españoles, la proporción de los mismos que son fumadores diarios pasó del 20,6% en 1993, al 30% en 2001 y al 21,5% en 2004 (18,4% en los hombres y 24,1% entre las mujeres) ⁴⁰. En el año 2012, el hábito tabáquico de los jóvenes entre 15 y 24 años fue del 21,7%, sin gran diferencia por sexos (22,5% de los hombres frente al 21,0% de las mujeres) ³⁴.

En cuanto al personal sanitario médico, la prevalencia del consumo de tabaco ha disminuido desde el 49,1% en 1985 ⁴¹ hasta el 34,7% (34,5% en varones y 35,2% en mujeres) en 1998 ⁴⁰.

El impacto del consumo de consumo de tabaco en la mortalidad es muy notable. En España, en el año 2001, el tabaco fue el responsable de unas 54.200 muertes en adultos (15,5% de todas las muertes) en personas de 35 y más años (**Figura 8**). La mayoría de estas muertes atribuibles al tabaquismo (49.366) ocurrieron en varones. De todas las muertes atribuibles al tabaquismo, la tercera parte (18.500) fueron por enfermedades cardiovasculares, en concreto unas 6.700 fueron muertes por cardiopatía isquémica (16% de todas las muertes coronarias) y unas 4.800 fueron por enfermedad cerebrovascular (16% de todas las muertes por ictus). Se observa por primera vez un descenso de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España en el año 2001, a expensas de los varones, en consecuencia con la reducción del hábito en los mismos ⁴³.

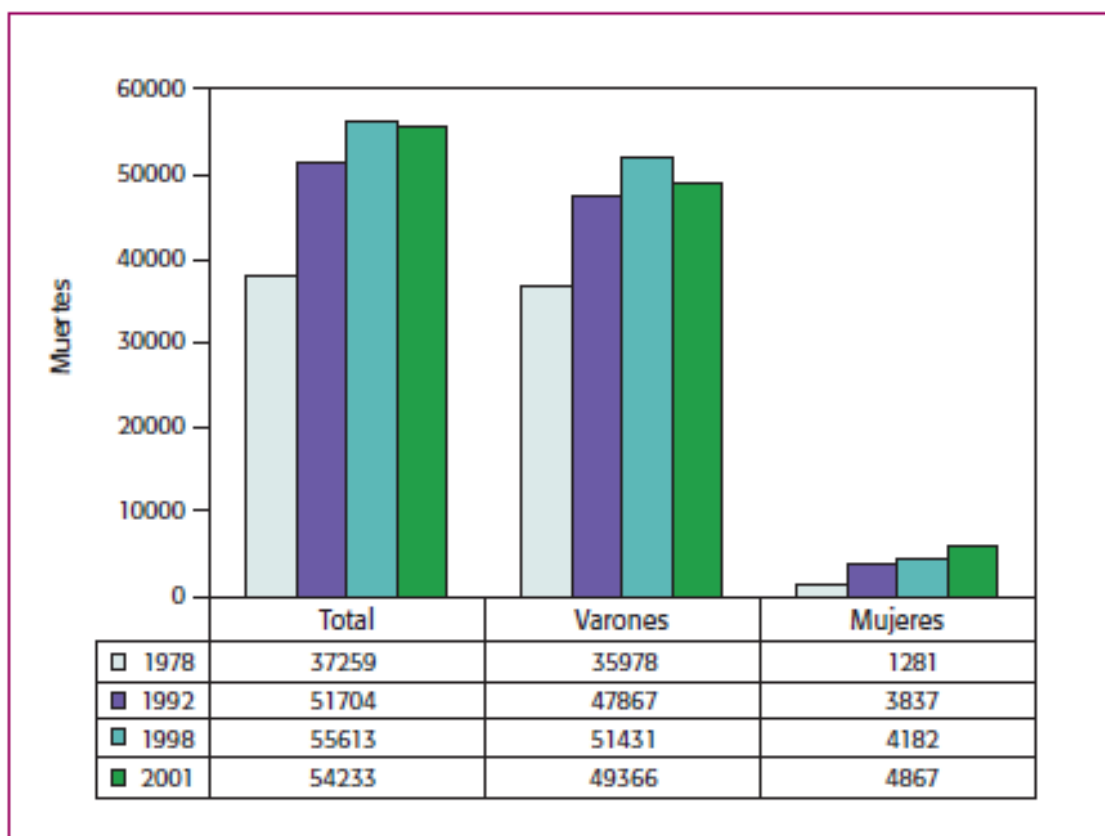


Figura 8. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en la población adulta, por sexo. España, 1978-2001 ^{43, 44}.

1.1.9.4. DIABETES MELLITUS

La diabetes, es la enfermedad crónica no trasmisible que ha tenido un mayor incremento en la prevalencia en este siglo, hasta llegar a ser considerada como una “epidemia”, debido al envejecimiento de la población y el aumento de factores de riesgo relacionados (obesidad, alimentación inadecuada y sedentarismo. Los pacientes diabéticos tienen un exceso de mortalidad de 2-3 veces mayor si los comparamos con la población no diabética. Las causas fundamentales de este aumento de mortalidad en los diabéticos se deben, a que la diabetes mellitus es un importante factor de riesgo de cardiopatía isquémica y de ictus, así como de enfermedad renal ¹⁸.

Según las Encuestas Nacionales de Salud de España, la prevalencia de la diabetes mellitus conocida (es decir diagnosticada y declarada por los individuos) es de alrededor de un 6,9% en adultos, y ha ido en aumento a lo largo de los últimos 15 años (**Figura 9**). ^{19,35}

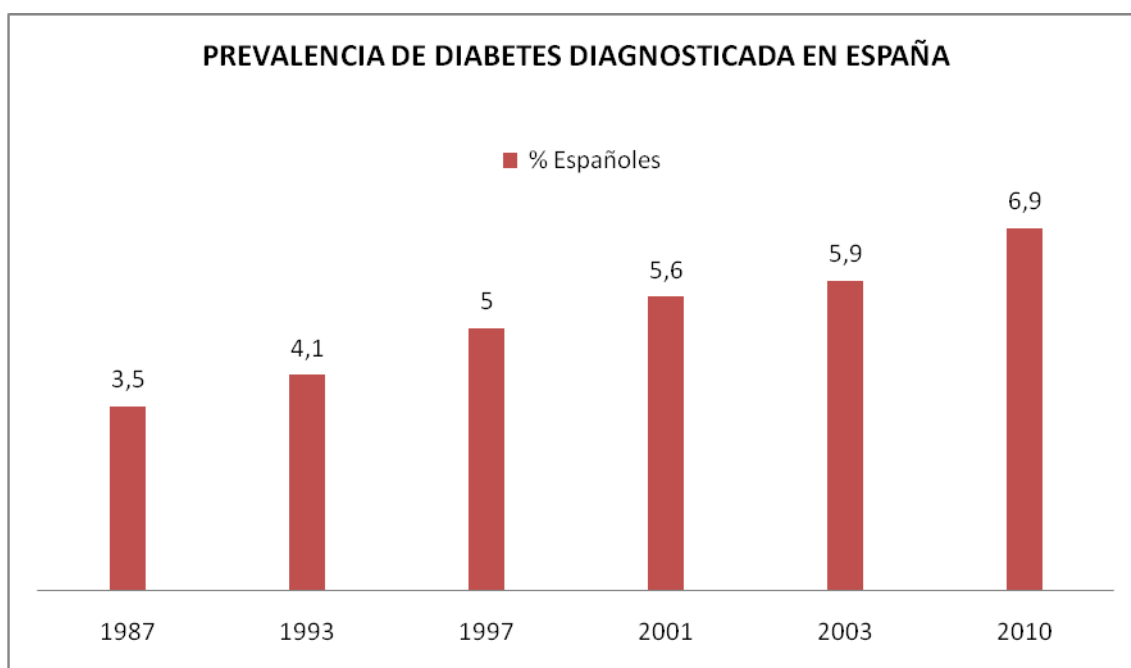


Figura 9. Tendencias en la prevalencia de diabetes diagnosticada en España. Años 1987-2010 ^{19, 35}.

El 80% de los diabéticos saben que lo son. De ellos, el 86% está tratado con antidiabéticos orales y/o insulina. Finalmente, el 69% de los tratados está controlado, es decir casi la mitad (47%) de todos los diabéticos. La prevalencia de diabetes es mayor

en los hombres que en las mujeres (en todas las edades). Aunque el grado de tratamiento y control es algo mayor en las mujeres, el conocimiento de la diabetes es un poco mayor en los hombres. La prevalencia, conocimiento, tratamiento y control son generalmente mayor, en los grupos de más edad ¹⁹.

Identificar a la población de diabéticos no diagnosticados es muy importante, porque el control adecuado de la glucemia y los factores de riesgo cardiovascular asociados reduce las complicaciones de la enfermedad de forma muy sustancial ⁴³.

Aproximadamente 9 de cada 10 casos de diabetes son de tipo 2 ^{44, 45}, por lo que las cifras anteriores se refieren sobre todo a este tipo de diabetes. La prevalencia de diabetes de tipo 1 en la población española, según diversos estudios realizados, es del 0,08% al 0,2% ⁴⁶.

En cuanto al grado de control actual de la diabetes en atención primaria en España, está en torno al 30-50% cuando se considera una HbA1c < 7%, e inferior al 30% cuando se considera la glucemia basal < 126 mg/dl ^{47,48, 49, 50}. En comparación con otros países desarrollados presentamos un nivel de control relativamente similar ⁵⁰.

A partir de las cifras de prevalencia de diabetes mellitus en España obtenidas de las Encuestas Nacionales de Salud, de los riesgos relativos de muerte cardiovascular por diabetes de estudios prospectivos internacionales, y de las muertes cardiovasculares anuales ocurridas en España, se ha estimado la mortalidad cardiovascular (coronaria más cerebrovascular) atribuible a diabetes mellitus en nuestro país a principios de esta década. La cifra es de aproximadamente 2.800 muertes cardiovasculares anuales a causa de la diabetes mellitus, lo que supone un 6% de todas las defunciones cardiovasculares (1 de cada 17 muertes cardiovasculares). Específicamente, el 2% de las muertes coronarias en varones y el 1,6% en mujeres son debidas a la diabetes; y el 10,4% de las muertes cerebrovasculares en varones y el 3,9% en mujeres también son debidas a esta enfermedad ⁵¹.

1.1.9.5. OBESIDAD Y SOBREPESO

Se ha descrito un aumento continuo y gradual del riesgo relativo de mortalidad conforme aumenta el índice de masa corporal (IMC= peso en Kg/talla² en metros). Este incremento del riesgo es más acentuado cuando el IMC es mayor de 30 Kg/m² (obesidad).

Además, se ha observado una asociación del IMC con la hipertensión arterial, la dislipemia, la hiperglucemia y el sedentarismo ⁵². Más específicamente, algunos factores de riesgo cardiovascular tienden a agruparse debido a que están metabólicamente ligados: de este modo es típica la asociación entre obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemia, que constituyen el llamado síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina, que puede llegar a ser muy frecuente en edades medias y avanzadas de la vida ⁵³. La prevalencia del síndrome metabólico en España es del 23%. La frecuencia de este problema de salud es ligeramente superior en los hombres que en las mujeres y aumenta con la edad, de modo que afecta casi al 40% de la población de 65 y más años ¹⁹. En España hay evidencias de base poblacional de que la obesidad se asocia a peor calidad de vida, mayor frecuencia de discapacidad y uso de servicios sanitarios ^{54,55}.

Por su parte, la obesidad visceral o intraabdominal, definida por la circunferencia de la cintura >88 cm en la mujer y >102 cm en el varón, se relaciona significativamente con la edad, la presión arterial, los triglicéridos plasmáticos, la glucemia, la insulina plasmática y los índices de insulinoresistencia y, de forma inversamente proporcional, con la concentración de HDL-C, constituyendo un importante factor de riesgo cardiovascular ⁵³.

El exceso de peso es un problema de salud muy frecuente en España. El 62% de la población tiene exceso de peso; en concreto, el 39% tiene sobrepeso (IMC 25-29,9 Kg/m²) y el 23% obesidad (IMC \geq 30 Kg/m²). La frecuencia de obesidad es mayor en los hombres que en las mujeres (excepto en las de 65 años y más), y aumenta con la edad. Cuando se considera específicamente la circunferencia de la cintura, la frecuencia de obesidad abdominal (CC>102 cm en hombres y >88 cm en mujeres) es del 32% en los hombres y del 40% en las mujeres ¹⁹. Además, existe una gradación social en la

prevalencia de obesidad, de forma que las cifras son más altas conforme disminuye el nivel de estudios ^{34, 56}.

En el ámbito internacional, con datos autodeclarados, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en España están en una posición medio-alta entre los países de la Unión Europea ⁵⁷. Entre los niños, los españoles junto a los de otros países mediterráneos, presentan las mayores prevalencias de obesidad de Europa ⁵⁸. En todos los países con datos disponibles, incluida España, la prevalencia de obesidad está aumentando ⁵⁹.

Aproximadamente 28.000 muertes cada año (8,5% de todas las defunciones) son atribuibles a la obesidad en España ⁶⁰. La obesidad, es junto con el tabaco, el principal factor responsable de morbilidad, discapacidad y mortalidad prematuras en la población española.

1.2.DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en las sociedades occidentales.

La mayoría tienen un origen aterotrombótico, siendo las más importantes: la enfermedad isquémica del corazón, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica. También deberíamos incluir entre ellas a la insuficiencia cardíaca por la alta mortalidad que ocasiona. La insuficiencia cardíaca es un síndrome en el cual desembocan un buen número de enfermedades cardiovasculares.

No obstante, y como ya hemos referido previamente, los dos principales componentes de las enfermedades del sistema circulatorio son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular o ictus (predominando la enfermedad isquémica del corazón sobre la cerebrovascular). En su conjunto, suponen casi el 60% de la mortalidad cardiovascular, y a ellas nos referiremos a continuación de una forma más extensa.

1.2.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones trombóticas constituyen la primera causa de morbimortalidad en los países desarrollados. Se calcula que en el año 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas en el mundo ¹. La mayoría de las enfermedades cardiovasculares podrían prevenirse actuando sobre sus factores de riesgo (el consumo de tabaco, la obesidad, la inactividad física, la hipertensión arterial, la diabetes o la hiperlipemia).

El sustrato fisiopatológico de la cardiopatía isquémica es la placa de ateroma, la cual da lugar a una obstrucción del flujo coronario distal. La cardiopatía isquémica se puede manifestar de forma aguda en el llamado síndrome coronario agudo (SCA) o de forma crónica (angina estable).

Los SCA constituyen la expresión más frecuente de la cardiopatía isquémica. En la actualidad los SCA se clasifican en dos grandes grupos, atendiendo a los hallazgos del electrocardiograma. Así tenemos, los SCA con y sin ascenso del segmento ST.

El SCA con ascenso del ST (SCACEST) se corresponde con el infarto agudo de miocardio (IAM) con onda Q. En este grupo de pacientes los tratamientos de reperfusión temprana (fibrinólisis o angioplastia primaria), realizados antes de las 12 horas tras el inicio de los síntomas, han demostrado mejoras importantes en la supervivencia ⁶³. A pesar de ello, el pronóstico es bastante funesto, con una mortalidad en la fase aguda superior al 30% (la mayor parte de ellas debidas a arritmias ventriculares).

El SCA sin ascenso del ST (SCASEST) se corresponde con los conceptos clásicos de angina inestable e IAM sin onda Q. En estos pacientes no se ha visto una relación tiempo beneficio en la realización de una angioplastia temprana, a diferencia de lo que ocurre con el SCACEST ⁶³. El pronóstico de los pacientes con SCASEST es, en general, mejor que en el IAM clásico (con onda Q). La angina inestable no suele producir necrosis miocárdica, aunque hay un determinado número de ellas que pueden elevar las troponinas presentando así un peor pronóstico ⁶⁴.

El diagnóstico de IAM se realiza principalmente por una historia clínica sugestiva, y por alteraciones en el ECG compatibles con isquemia aguda ⁶³. La determinación en el laboratorio de enzimas cardíacas, en este caso, tiene un valor fundamentalmente pronóstico (en especial las troponinas). Sin embargo, son muy frecuentes los casos de pacientes sin cardiopatía conocida que presentan un dolor precordial y el ECG es normal o dudoso. La mayoría de estos pacientes no van a presentar una enfermedad coronaria, pero en cualquier caso para evitar errores diagnósticos se ve necesario realizar una determinación enzimática. Las enzimas cardíacas nos resultan útiles para poder determinar necrosis miocárdica secundaria a una isquemia coronaria.

Las troponinas cardíacas (isoformas T e I) son unas proteínas que presentan una elevada especificidad por el miocardio, con valores indetectables en sujetos sanos. La troponina T es detectable en sangre a las 6 horas de iniciados los síntomas y sus valores permanecen elevados durante 10-12 días. La elevación de troponinas tiene un valor pronóstico tanto en el IAM como en la angina inestable ^{65, 66}.

Durante años existieron discrepancias en relación con las diferencias entre IAM y angina inestable. En el año 2007 se subsanó este problema tras la realización de un *Task Force* sobre el IAM donde se realizó una re-definición universal del mismo. Se definió por tanto el infarto de miocardio como (**Tabla 4**) ⁶⁷:

Necrosis en situación clínica de isquemia.
<p>Detección de la elevación y/o el descenso de biomarcadores cardíacos (preferentemente la troponina) presentando al menos uno de las siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas de isquemia. 2. Alteraciones electrocardiográficas de isquemia (ST-T). 3. Desarrollo de ondas Q patológicas. 4. Evidencia (imagen) de nueva pérdida de miocardio viable o una nueva anomalía regional de movilidad.
Muerte súbita con síntomas de isquemia.

Tabla 4. Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2007 ⁶⁷.

1.2.2. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) o ictus están causados por un trastorno circulatorio cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo.

El accidente cerebrovascular agudo es la tercera causa de muerte y la primera de invalidez en los adultos, en los países industrializados.

Según la naturaleza de la lesión, los ictus se clasifican en: isquémicos, hemorrágicos, demencia vascular y encefalopatía hipertensiva ⁶⁸:

- Ictus isquémico: relacionados con factores de riesgo cardiovasculares como la HTA (en ocasiones es posible constatar las lesiones ateroscleróticas). También se relaciona con la existencia de cardiopatía embolígena.
- Ictus hemorrágico: suponen el 20% de los ictus. La causa más frecuente es la HTA. Otras causas menos frecuentes son las roturas de aneurismas, malformaciones vasculares y la angiopatía amiloide en ancianos.
- Demencia vascular: deterioro cognitivo secundario a lesiones vasculares cerebrales, que suelen ser múltiples.
- Encefalopatía hipertensiva: aparición de cefalea, náuseas, vómitos, focalidad neurológica y, en ocasiones, estupor y coma, secundarios a una elevación brusca y severa de la tensión arterial.

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA PLACA DE ATEROMA

Los SCA constituyen un conjunto de entidades clínicas que tienen en común la obstrucción parcial o total de una arteria coronaria por un trombo, provocado por la rotura o erosión de una placa vulnerable, que se traduce en complicaciones clínicas

secundarias a isquemia o necrosis miocárdica. La aterogénesis es el sustrato etiopatogénico de estos síndromes coronarios agudos.

La fisiopatogenia de la aterotrombosis ha evolucionado mucho. En la actualidad, se acepta la inclusión de procesos biológicos como la inflamación, la apoptosis, la presencia de factor tisular, los activadores del sistema inmunológico y de determinados factores ambientales, con un sustrato esencial de isquemia.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que ya comienza en la niñez. La aparición generalizada de pequeñas placas ateromatosas, llamadas “vulnerables” (por su aspecto histopatológico) o de “alto riesgo” (por sus implicaciones pronósticas), son la causa principal, junto con su posterior rotura, de los eventos y complicaciones en el territorio coronario ⁶⁹.

La aterotrombosis es una enfermedad que presenta cuatro características: es difusa, las lesiones son muy heterogéneas, es más importante la composición de sus lesiones que su severidad, y se trata de una enfermedad multifactorial.

Se trata de una enfermedad difusa, ya que se ha visto en diferentes estudios, que pacientes que presentaban un IAM tenían un tercio de posibilidades de padecer un ACV en un futuro, y viceversa ⁷⁰.

La aterosclerosis es una enfermedad heterogénea, porque pueden encontrarse al mismo tiempo lesiones arteriales en distintos estadios de evolución, y en diferentes localizaciones de un mismo sujeto ⁷¹.

Es más importante la composición de las placas que su severidad. En un metaanálisis ⁷² realizado en pacientes que fallecieron por causas cardiovasculares, en el 75% de los casos la lesión causante del acontecimiento podía ser clasificada como “vulnerable”. Estas placas son generalmente excéntricas y producen una estenosis de <50%, pero tienen en cambio un gran contenido lipídico extracelular y un abundante infiltrado de monocitos/macrófagos y linfocitos T que expresan una actividad inflamatoria intensa. Por el contrario, las placas fibrosas o “estables” son más

concéntricas con contenido lipídico intracelular y cubiertas por gruesas capas de colágeno.

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial, y se han encontrado más de 270 factores que podrían participar en ella. Por una lado, tenemos los factores de riesgo clásicos: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, sedentarismo y herencia cardiovascular. Por otro lado, se han ido descubriendo durante estos últimos años una serie de nuevos factores de riesgo cardiovascular que contribuyen en mayor o menor medida a los cuadros isquémicos: hiperhomocistinemia, lipoproteína (a), microalbuminuria, proteína c reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), adiponectina, polimorfismos genéticos, agentes infecciosos como *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *citomegalovirus*, *bacteroides gingivalis*, entre otros ⁷³.

Desde el comienzo de la formación de la placa ateromatosa en la vida prenatal o en la primera infancia, su desarrollo hasta la edad adulta, y su posible complicación provocada por la rotura o erosión de la capa fibrosa, todos los mecanismos fisiopatológicos que intervienen se basan en la interacción de la inflamación con la trombosis.

La placa ateromatosa se origina por una disfunción endotelial, que consiste en un desequilibrio que conduce a una reducción de la capacidad del endotelio de mantener la homeostasis del medio. Esta situación favorece la permeabilidad del endotelio al paso de lípidos, la oxidación de las lipoproteínas, la inflamación, la proliferación de células musculares lisas, la deposición o lisis de material extracelular, la activación plaquetaria y la trombogénesis ⁷⁴. El endotelio, mediante la producción de diferentes factores, regula la vasodilatación arterial, la inflamación, la proliferación celular, y la modulación de la trombosis-fibrinolisis. Un endotelio disfuncionante genera un entorno proaterogénico caracterizado por inflamación, proliferación y estado protrombótico que favorece la aterosclerosis ⁷⁵. Además, los mediadores derivados de las plaquetas, como la serotonina, inducen vasoconstricción en presencia de un endotelio activado ⁷⁶, y la respuesta vasoconstrictora se ve amplificada por la liberación de endotelina 1, el más poderoso de los vasoconstrictores de la economía ⁷⁷. La disfunción endotelial, por tanto, está involucrada en el reclutamiento y acumulación de leucocitos dentro de la íntima arterial. Los leucocitos comienzan a acumular lípidos y a transformarse en células

espumosas y así se inicia el proceso aterosclerótico, para ello el endotelio expresa a su vez en su superficie moléculas de adhesión celular (para los leucocitos), y libera citocinas inflamatorias y proteínas quimiotácticas que contribuyen a la migración y penetración de linfocitos T y monocitos en la pared arterial. Los monocitos instalados en el subendotelio se activan y se transforman en macrófagos que retroalimentan la inflamación y producen quimiotactinas, que continúan reclutando nuevos monocitos. Al mismo tiempo, las células musculares lisas de la pared arterial migran alrededor del núcleo lipídico y se modulan de contráctiles a secretoras produciendo colágeno y proteoglicanos que constituirán la capa fibrosa de la placa. De esta forma, la estría grasa puede evolucionar hacia una lesión fibro-grasa ⁷⁸. En etapas posteriores puede producirse una calcificación y fibrosis continua que rodea al núcleo lipídico.

El endotelio tiene también funciones ateroprotectoras, como es el caso de la expresión de genes que sintetizan óxido nítrico (NO). El NO además de su acción vasodilatadora, puede impedir la expresión de las moléculas 1 de adhesión a la célula vascular (VCAM-1). Parece ser que también interfiere con el factor de regulación nuclear kappa-beta (NF- $\kappa\beta$). El NF- $\kappa\beta$ es un factor de transcripción que controla múltiples genes involucrados en la inflamación que liberan diversas citocinas proinflamatorias que van a disminuir la producción de NO (principal vasodilatador antiaterogénico), y favorecer la síntesis de la angiotensina II (vasoconstrictor proaterogénico) lo que va a producir una franca reacción inflamatoria con el consiguiente daño celular. Tanto los factores de riesgo clásicos como algunos de los llamados nuevos, tienen en común la capacidad de generar un estado de “estrés oxidativo” en el que se bloquea el inhibidor del factor nuclear kappa-beta (I- $\kappa\beta$) impidiendo su replicación, con lo que se facilita la síntesis de NF- $\kappa\beta$ ⁷⁹. A su vez, muchas de las citocinas proinflamatorias inducen también la síntesis de NF- $\kappa\beta$ retroalimentando el circuito inflamatorio ⁸⁰. Por estas razones, el “estrés oxidativo” es considerado como el disparador inicial que induce disfunción endotelial, y es el mecanismo patogénico común que relaciona los efectos de los factores de riesgo sobre el endotelio. Como resumen, podríamos decir que múltiples factores de riesgo generan un “estrés oxidativo” y que por este mecanismo se conduce a la disfunción del endotelio. En los estadios avanzados predominan los mecanismos de vasoconstricción, proliferación celular, inflamación y trombosis. Por tanto, la disfunción endotelial no

sólo contribuye a la instalación de la aterosclerosis, sino que es la causante de su progresión ⁸¹.

Hay cada vez un mayor número de investigaciones que relacionan la inflamación y la aterotrombosis. La aterogénesis comienza en aquellos vasos donde las células endoteliales expresan moléculas de adhesión celular en su superficie, en particular la (VCAM-1), que liga a los monocitos y linfocitos T, que son los que se encuentran en el inicio del desarrollo de la placa de ateroma ⁸². Factores de riesgo como la hipertensión, el tabaco, la diabetes, etc., iniciarán la expresión de estas proteínas de adhesión en la superficie de las células endoteliales. Al principio los leucocitos circulan sobre la superficie del endotelio, luego se adhieren y posteriormente penetran en la íntima por los espacios intercelulares, atraídos por proteínas quimiotácticas, como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), que atrae a los monocitos hacia los lugares donde se está formando la lesión inicial ateromatosa ⁸³. Una vez introducidos en la íntima por acción de las VCAM-1 e ICAM-1 (molécula 1 de adhesión intercelular), los leucocitos no sólo participan en el proceso inflamatorio, sino que lo reatralimentan y perpetúan. Los macrófagos expresan receptores “carroñeros” (*scavenger receptors*) que fagocitan las lipoproteínas especialmente modificadas por la oxidación (LDL oxidadas), lo que genera las células “espumosas” (*foam cells*). El proceso inflamatorio no sólo es el promotor de la iniciación y progresión de la aterosclerosis, sino que contribuye de una forma decisiva a la precipitación de las complicaciones trombóticas. El macrófago activado, muy abundante en el ateroma, puede producir enzimas proteolíticas, como las metaloproteasas matriciales (MMP), capaces de degradar los componentes de la capa fibrosa protectora del ateroma, adelgazándola, debilitándola y haciéndola susceptible a la rotura ⁸⁴. Todas estas células que se encuentran en la pared arterial, células endoteliales, musculares lisas, macrófagos y linfocitos T, una vez activadas son capaces de producir factor tisular, que es el principal disparador del proceso de coagulación y, por tanto, uno de los principales factores de la trombogénesis de la placa. Los mediadores inflamatorios modulan la expresión del factor tisular por los macrófagos activados, lo cual demuestra una relación comprobable entre inflamación y trombosis ⁸⁵.

Los marcadores serológicos de la inflamación, como es el caso de la PCR ⁸⁶, IL-6 ⁸⁶, y la sustancia amiloide sérica A ⁸⁷, entre otros, aparecen aumentados con frecuencia en la enfermedad coronaria. En diversas investigaciones multicéntricas, el

incremento de sus concentraciones séricas se correlacionó con un pronóstico adverso, que refleja la relación de la inflamación con la inestabilidad de la placa aterosclerótica. Además, se ha observado que las placas ateroscleróticas en desarrollo están infiltradas no sólo de macrófagos, sino también de linfocitos T (CD4 *helper* o de ayuda), y de linfocitos T (CD8), lo que sugiere una fuerte respuesta inmunológica específica ⁸⁸.

La placa de ateroma presenta diferentes estadios en su evolución. Inicialmente tenemos la estría grasa que ya puede aparecer en la infancia e incluso en la vida prenatal en relación con el grado de hipercolesterolemia de la madre ⁸⁹. Posteriormente aparecen las placas de ateroma en diferentes territorios que pueden ir evolucionando hacia las placas vulnerables. Estas placas, a su vez, pueden ir progresando y consolidándose. Entonces se manifiestan clínicamente como la angina. También puede producirse la rotura y erosión de la placa, produciéndose un trombo parcial o total que desencadena un síndrome isquémico agudo ⁸⁷. El riesgo de rotura de una placa depende de la vulnerabilidad intrínseca y del estrés mecánico a que esté sometida. Los determinantes de vulnerabilidad pueden clasificarse en intrínsecos y extrínsecos. Los extrínsecos están en relación con su localización, y los intrínsecos se relacionan con la composición de las lesiones y tienen mayor importancia en la patogenia de la enfermedad, ya que es posible actuar sobre ellos con tratamiento dietético y/o farmacológico ⁷³. Los trombos se forman sobre placas ateroscleróticas rotas y ricas en lípidos ^{84,85}, pero también pueden originarse por la simple erosión de la superficie endotelial, como sucede en pacientes con factores de riesgo protrombóticos (diabetes, tabaquismo, hiperlipemia, etc) ⁹¹. Se calcula que los trombos se forman por la rotura de placas entre 1,3 y 3 veces más que por erosión endotelial ⁹². Las trombosis originadas por la rotura de la placa suelen darse en las que tienen un bajo grado de obstrucción. Las trombosis por erosión endotelial son más frecuentes en aquellas que presentan un alto grado de estenosis y se ha comunicado que son más comunes en las mujeres y varones con factores de riesgo. Cuando se produce la rotura, la sangre contacta con el factor tisular de la placa y se desencadena la trombosis. La erosión endotelial expone el colágeno subyacente a la sangre circulante, lo que también promueve la trombosis ^{92, 93, 94, 95}.

Se ha observado que el aumento de los valores séricos de LDL-C (colesterol-LDL) incrementa la trombogenicidad de la sangre y el crecimiento del trombo. La

disminución de la concentración de LDL-C con estatinas ha mostrado un descenso en el crecimiento del trombo de aproximadamente un 20% ⁹⁶.

El tabaco aumenta la actividad nerviosa simpática y, por tanto, la liberación de catecolaminas ⁹⁷, lo cual potencia la activación plaquetaria e incrementa los valores séricos de fibrinógeno. Los efectos dependientes de las catecolaminas en la circulación de la sangre pueden explicar, no sólo el aumento de la incidencia de muerte súbita y accidentes vasculares agudos después del estrés emocional o físico, sino también la distribución circadiana de estos eventos ⁹⁸.

Los pacientes diabéticos, en especial los que tienen un mal control de sus glucemias, presentan un incremento de la trombogenicidad de la sangre ⁹⁹. Las plaquetas de los pacientes con diabetes tienen un aumento de la reactividad y la agregabilidad, y exponen una variedad de proteínas de adhesión dependientes de la activación ¹⁰⁰. La función plaquetaria anormal se refleja en el incremento del consumo de plaquetas y el aumento de la acumulación de plaquetas en los vasos, con sus paredes alteradas por la aterosclerosis.

Como resumen podríamos decir, que los síndromes coronarios agudos son el resultado de la actuación de múltiples factores que tiene como posible complicación final la rotura o erosión de una placa de ateroma con la consiguiente trombosis de la misma, y que llevan finalmente a la isquemia o necrosis miocárdica. Además, el desarrollo precoz de arteriosclerosis podría estar relacionado ya con las condiciones de la vida intrauterina ⁸⁹. Por tanto idealmente, la prevención de la arteriosclerosis y en consecuencia la prevención cardiovascular, debería iniciarse durante el embarazo y mantenerse hasta el final de la vida.

1.4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Se definen como factores de riesgo a aquellos condicionantes endógenos o exógenos (ligados al estilo de vida), que incrementan la probabilidad de padecer o morir por una enfermedad determinada en aquellos individuos en los que inciden. Los clásicos son los que tradicionalmente todos venimos usando, aunque en los últimos años, están apareciendo un gran número de nuevos e interesantes factores de riesgo.

1.4.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS

La SEA (Sociedad Española de Arterioesclerosis) 2003, los clasifica de la siguiente manera:

- factores de riesgo causales (mayores independientes): tabaco, presión arterial elevada, colesterol sérico total y LDL-C elevados, HDL-C (colesterol-HDL) bajo, diabetes mellitus y edad avanzada.
- factores de riesgo predisponentes: obesidad, obesidad abdominal, inactividad física, historia familiar de enfermedad coronaria, características étnicas y factores de riesgo psicosociales.
- factores de riesgo condicionantes: triglicéridos elevados, pequeñas partículas LDL, homocisteína sérica elevada, lipoproteína a sérica elevada, factores protrombóticos ej. fibrinógeno, marcadores de la inflamación ej. proteína C reactiva.

El VII informe de la JNC de Mayo del 2003, considera los siguientes factores de riesgo cardiovascular:

- factores de riesgo mayores: hipertensión, fumador de cigarrillos, obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), inactividad física, dislipemia, diabetes mellitus, microalbuminuria o tasa de filtrado glomerular $< 60 \text{ mL/min}$, edad (mayor de 55 en hombres y 65 en mujeres), historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (hombres menores de 55 ó mujeres menores de 65).
- daño órgano diana: corazón (hipertrofia ventrículo izquierdo, angina o infarto de miocardio primario, revascularización coronaria primaria, insuficiencia cardíaca), cerebro (ictus o accidente isquémico transitorio), enfermedad renal crónica, enfermedad arterial periférica, retinopatía.

Los factores de riesgo cardiovasculares clásicos propuestos por las directrices conjuntas de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología y asumidos por la Guía Española del 2005 podemos encontrarlos a continuación en la siguiente tabla (**Tabla 5**). Se trata de factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad y se van a utilizar para la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes.

Tabla 5. Adaptada de *European Society of Hipertension-European Society of Cardiology Guidelines Comitte* (Guía Española de la Hipertensión Arterial 2005; 22 supl 2:9-15)

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	LESIÓN ÓRGANOS DIANA	DIABETES MELLITUS	ENFERMEDADES CLÍNICAS ASOCIADAS
<p>Valores de PAS y PAD</p> <p>Hombres > 55 años</p> <p>Mujeres > 65 años</p> <p>Tabaquismo</p> <p>Dislipemia (colesterol total >6,5 mmol/l, ≥250mg/dl o LDL-C > 4,0 mmol/l, > 155mg/dl o HDL-C < 1,0 en varones, < 40 mg/dl o <1,2 mmol/l en mujeres, < 48 mg/dl)</p> <p>Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura: < 55 años en varones y < 65 años en mujeres</p> <p>Obesidad abdominal (circunferencia abdominal en varones ≥ 102 cm y en mujeres ≥ 88 cm)</p> <p>Proteína C reactiva ≥ 1 mg/dl</p>	<p>Hipertrofia ventricular izquierda (electrocardiográfica: Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2.440 mm/ms)</p> <p>Ecocardiograma: IMVI en varones ≥ 125 en mujeres ≥ 110 g/m²)</p> <p>Signos ecocardiográficos engrosamiento de la pared arterial (grosor íntima-media carotídea ≥ 0,9 mm) o placa aterosclerótica</p> <p>Ligero aumento de la creatinina plasmática: H: 1,3-1,5 mg/dl; M: 1,2-1,4 mg/dl</p> <p>Microalbuminuria (30-300 mg/24h) o</p> <p>Cociente albúmina/creatinina: H ≥ 22, M ≥ 31 mg/g)</p>	<p>Glucemia en ayunas ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl)</p> <p>Glucemia posprandial >11,0 mmol/l (198 mg/dl)</p>	<p>Enfermedad cerebrovascular ACV isquémico Hemorragia cerebral AIT</p> <p>Cardiopatía Infarto de miocardio Angina de pecho Revascularización coronaria Insuficiencia cardíaca congestiva</p> <p>Nefropatía Diabética</p> <p>Deterioro de la función renal (creatinina Plasmática: H > 1,5, M >1,4mg/dl)</p> <p>Arteriopatía periférica</p> <p>Retinopatía avanzada Hemorragias o exudados Edema de papila</p>

1.4.1.1 DISLIPEMIAS

Un amplio número de estudios poblacionales han demostrado la relación existente entre las concentraciones elevadas de colesterol y las enfermedades coronarias, tanto en los hombres como en las mujeres.

Cabe señalar la existencia de diferencias en el perfil lipídico que pueden explicar la diferente incidencia de la enfermedad coronaria en función del sexo de los individuos. Así, las mujeres jóvenes presentan niveles más elevados de HDL-C y cifras menores de LDL-C que los hombres. Tanto el colesterol total como el LDL-C aumentan con la edad. Éste último se incrementa sobre todo tras la menopausia, llegando a alcanzar valores superiores a los de los hombres en las últimas décadas de la vida ¹⁰¹.

La edad influye de forma importante en el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica en función de las cifras de colesterol. En aquellas mujeres menores de 65 años, con bajo riesgo de padecer cardiopatía isquémica, niveles altos de LDL-C y bajos de HDL-C, incrementan el riesgo relativo de padecer un evento isquémico. Sin embargo, en las mayores de 65 años sólo el descenso de HDL-C por debajo de 50 mg/dl ya se asocia con un incremento de cardiopatía isquémica, independientemente de los niveles de LDL-C ¹⁰². Todo esto puede deberse a que, el HDL-C además de ser una lipoproteína responsable del transporte de colesterol desde los tejidos periféricos (incluidos vasos sanguíneos) hacia el hígado para reutilizarlo, tiene además un papel antiaterogénico muy importante, ya que presenta propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas y anticoagulantes, desempeñando un papel relevante frente al desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. Por tanto, el nivel de HDL-C es, tras la edad, el predictor más importante de riesgo de padecer cardiopatía isquémica en la mujer ¹⁰³. En las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular del 2012, se considera al HDL-C como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y lo incorpora a la estimación del riesgo cardiovascular ¹⁸.

La disminución de los niveles de colesterol reduce la morbimortalidad coronaria y cardiovascular, enlentece la progresión de la placa y favorece su regresión. Diversos estudios han demostrado, que las estatinas, a dosis elevadas, son capaces de frenar la progresión de la aterosclerosis coronaria tanto en hombres como en mujeres,

presentando un claro beneficio en la reducción de los eventos coronarios, así como en la prevención secundaria ¹⁰⁴.

Al igual que ocurre con el HDL-C los triglicéridos, también se consideran un factor de riesgo cardiovascular independiente, y así viene reflejado en las Guías de Prevención Cardiovascular del 2012 ¹⁸. Desde hace años, ya existen estudios que muestran como el riesgo cardiovascular aumenta de forma significativa, incluso después de ajustar los niveles de HDL-C, así como otros factores de riesgo en mujeres con hipertrigliceridemia ¹⁰⁵. El moderado o importante aumento de triglicéridos indica la presencia de un número excesivo de partículas VLDL, que alteran la función de las HDL, de las LDL y, en sí mismas, pueden colaborar con la aterogénesis. La hipertrigliceridemia presenta una relevancia mayor en las mujeres con diabetes mellitus tipo 2, donde los niveles elevados de triglicéridos aumentan la prevalencia de cardiopatía isquémica de forma mucho más importante que en los varones ¹⁰⁶.

La lipoproteína (a) es una lipoproteína plasmática formada por una molécula de LDL (que le proporciona contenido en colesterol) y una glucoproteína específica, la apolipoproteína (a), unida de forma covalente a la molécula de apo-B100. Posee efectos protrombóticos y antifibrinolíticos. También se ha asociado además, con un riesgo mayor de reestenosis tras intervencionismo coronario o *bypass* ¹⁰⁷.

La menopausia va a tener un claro efecto sobre el metabolismo de los lípidos en las mujeres. La modificación más importante de un factor de riesgo cardiovascular secundario al cese de la actividad ovárica se produce sobre el perfil lipídico ¹⁰⁸. Se considera que el 25 al 50% de los efectos producidos por el descenso de los estrógenos sobre la cardiopatía isquémica se justifican por la modificación del patrón lipídico ¹⁰⁹. Varios estudios indican que las mujeres posmenopáusicas presentan un aumento de las concentraciones séricas de colesterol total, de triglicéridos totales y de LDL-C, así como disminución de HDL-C, en comparación con las mujeres premenopáusicas. Tras el inicio de la menopausia aumenta el nivel de LDL-C entre un 15 y un 25%, siendo además las partículas LDL-C de las mujeres postmenopáusicas de menor tamaño y más aterogénicas ¹¹⁰. Como ya hemos comentado anteriormente, los niveles bajos de HDL-C en las mujeres postmenopáusicas se considera un factor de riesgo independiente de coronariopatía, de mayor importancia aún que las concentraciones de LDL-C ^{111,112}.

1.4.1.2. DIABETES

La prevalencia de la diabetes mellitus en la población española es alrededor del 6,9% ^{20,37}, y aumenta con la edad y la obesidad. Aproximadamente un 25% de los pacientes que padecen una enfermedad coronaria son diabéticos. Tanto los estados de intolerancia a la glucosa como los de diabetes propiamente dicha se asocian a enfermedad arteriosclerótica precoz, extensa y, especialmente, agresiva, eliminando el efecto protector del ciclo hormonal menstrual y presentando un efecto sinérgico con el resto de factores de riesgo cardiovasculares. Por tanto, el riesgo cardiovascular atribuido a la diabetes, aumenta de forma considerable cuando se presenta asociado a otros factores de riesgo cardiovascular, como son el caso por ejemplo de la hipertensión, el tabaquismo o la obesidad. Por ello, el control de estos factores de riesgo resulta crucial a la hora de reducir la incidencia de cardiopatía isquémica en las mujeres diabéticas ¹¹⁰. El riesgo de mortalidad a largo plazo en los pacientes diabéticos sin cardiopatía isquémica es el mismo que el de los pacientes no diabéticos que han sufrido un infarto (en torno al 20%) y se triplica en aquellos diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio ¹¹⁴. La diabetes es un factor de riesgo de mayor relevancia en la mujer que en el hombre. Ya en el estudio Framingham se observó que la presencia de diabetes mellitus duplicaba el riesgo de enfermedad cardiovascular mortal en los hombres, y lo triplicaba en las mujeres ¹¹⁵.

El riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares en los pacientes diabéticos es muy elevado, siendo su principal causa de muerte la cardiopatía isquémica, que aparece en un 50% de las mujeres diabéticas aproximadamente. Se asocia a un exceso de eventos cardiovasculares de entre 3 y 7 veces superior que en mujeres no diabéticas, aumenta la mortalidad tras un infarto ¹¹⁶ y empeora el pronóstico tras revascularización quirúrgica o percutánea.

Además, con la edad y tras la menopausia aumenta la resistencia a la insulina y las concentraciones de insulina circulantes. La hiperinsulinemia asociada a la dislipemia, se relaciona con un incremento del riesgo de coronariopatía en mujeres diabéticas tipo 2 ¹¹⁷. En las mujeres posmenopáusicas que presentan resistencia a la insulina se producen elevaciones de los niveles de lipoproteínas, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular ¹¹⁸.

1.4.1.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Para algunos autores se trata del factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad coronaria por aterosclerosis. Aumenta la mortalidad debido a su efecto lesivo sobre el corazón, ya que produce arteriopatía coronaria e insuficiencia cardíaca, pero además afecta a otros órganos como son el cerebro y el riñón, dando lugar a una mayor comorbilidad.

La prevalencia global de hipertensión es mayor en las mujeres que en los hombres. En los pacientes jóvenes, los valores de tensión arterial sistólica son más altos en el sexo masculino. Con la edad, las cifras tensionales se van incrementando en ambos sexos, pero de forma más importante en las mujeres, sobre todo después de la menopausia, presentando cifras más elevadas que los hombres en la senectud. La mayor prevalencia de hipertensión en la mujer se debe a su mayor longevidad y a su mayor incidencia en edades tardías ¹¹⁹. No obstante, la hipertensión presenta una morbimortalidad menor en las mujeres para unas mismas cifras tensionales, habiéndose demostrado mayor riesgo de mortalidad que en varones sólo cuando existen signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda ¹²⁰.

En la menopausia aumenta la prevalencia de síndrome metabólico en las mujeres, con aumento de la obesidad, resistencia a la insulina, aumento de la reabsorción de sodio, estimulación del sistema simpático y aumento del grosor de la musculatura lisa vascular. La traducción clínica de estos cambios es la aparición de hipertensión arterial. Los estrógenos actúan sobre varios de los mecanismos que controlan la tensión arterial. Es sabido que ejercen una acción inhibitoria sobre el sistema renina-angiotensina. Provocan además, de forma dependiente del óxido nítrico, vasodilatación a nivel de las arterias coronarias. Por tanto, los estrógenos producen una reducción de las resistencias vasculares sistémicas actuando a diferentes niveles. El descenso de las concentraciones de estrógenos que supone la menopausia se asocia a una presión arterial más alta y a mayores incrementos de la presión arterial en relación con la edad, en comparación con la mujer premenopáusica ¹¹⁸.

1.4.1.4 TABAQUISMO

El tabaquismo constituye el factor de riesgo individual modificable más importante en la enfermedad cardíaca coronaria. El hábito tabáquico acelera la aterosclerosis, aumenta la oxidación de las LDL-C, reduce las concentraciones de HDL-C, eleva los marcadores de la inflamación como la PCR, el ICAM-1 y el fibrinógeno, y produce agregación plaquetaria ¹²².

En España el 28% de la población es fumadora ²⁰. El tabaquismo es un importante factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica y enfermedad vascular periférica. Aumenta la incidencia de cardiopatía isquémica hasta 6 veces más en aquellas mujeres muy fumadoras. Además, el tabaco incrementa la muerte súbita cardíaca en las mujeres jóvenes, porcentaje que se incrementa más en mujeres añosas fumadoras y en aquellas que usan anticonceptivos orales.

1.4.1.5. OBESIDAD

La obesidad disminuye la expectativa de vida. Alrededor del 7% de todas las muertes pueden atribuirse al exceso de peso. La obesidad se asocia a múltiples comorbilidades, sin embargo, la principal causa de mortalidad en el paciente obeso es el aumento de su riesgo cardiovascular (isquemia miocárdica, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca) ¹²³.

Sabemos que, la obesidad y el sobrepeso se asocian de forma independiente con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, el incremento de peso tiene efectos adversos sobre numerosos factores de riesgo cardiovascular: dislipemia, HTA, aumento de la resistencia a la insulina y del estado pro-inflamatorio y pro-trombótico, albuminuria, aumento de la actividad simpática, disfunción endotelial y alteraciones vasculares (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, etc.). Existe una asociación lineal positiva entre el IMC y la obesidad central, con la mortalidad cardiovascular. Aunque la asociación entre la obesidad central y mortalidad cardiovascular podría ser de mayor magnitud que la asociación con el IMC (ya que el perímetro abdominal mide específicamente grasa intrabdominal, y el IMC no tiene en cuenta la distribución de la grasa corporal), las evidencias al respecto todavía son limitadas ¹²¹.

Las mujeres muy obesas pueden llegar a triplicar el riesgo de padecer cardiopatía isquémica respecto a las delgadas. En el *Nurses Health Study* (que reveló una relación directa entre el IMC y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria) las mujeres que pesaban un 15% menos presentaban tasas de mortalidad cardiovascular menores, siendo ésto más evidente si la comparación se establecía con mujeres que presentan obesidad troncular ¹²⁵.

Se sabe que los estrógenos poseen efectos sobre la distribución de la grasa corporal. En la menopausia va a aparecer una mayor incidencia de distribución androide de la grasa (más grasa en el tronco que en las piernas). La aparición de la grasa intraabdominal en las mujeres posmenopáusicas se asocia con varios efectos nocivos: alteración de la sensibilidad a la insulina, aumento de los niveles de triglicéridos, aumento de los ácidos grasos libres plasmáticos y descenso del HDL-C. De ahí la importancia del control de la obesidad en la mujer, sobre todo en aquellas con un patrón androide ¹²⁶.

La Proteína C Reactiva (PCR) es un marcador independiente de riesgo cardiovascular y se relaciona positivamente con el índice de masa corporal y la obesidad, así como con mayores niveles de triglicéridos. La pérdida de peso en las mujeres postmenopáusicas se asocia con un descenso de las concentraciones de PCR, teniendo probablemente un efecto cardioprotector ¹²⁷.

1.4.2. NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se sabe que la aterosclerosis está relacionada con factores de riesgo clásicos como son el tabaco, la diabetes mellitus, la dislipemia y la hipertensión. El tratamiento de estos factores de riesgo contribuyó al descenso de la mortalidad relacionada con la aterosclerosis que se registraba en los países occidentales ¹²⁸. Sin embargo, estos factores pueden estar ausentes en una proporción no despreciable de pacientes con cardiopatía isquémica. Por ello, se han propuesto nuevos biomarcadores de riesgo aterotrombótico que podrían ser útiles a la hora de detectarlos. Así tenemos por

ejemplo, la homocisteína total plasmática, los niveles elevados de Lp(a), los polimorfismos genéticos, la adiponectina, entre otros. También durante los últimos años se viene comprobando que la inflamación juega un papel clave tanto en la aterogénesis como en la progresión rápida de la enfermedad arterial coronaria ¹²⁸. Los niveles sanguíneos de PCR, proteína sérica A amiloide y otros reactantes de fase aguda como el fibrinógeno (todos ellos marcadores de inflamación activa) están más elevados en los pacientes con cardiopatía isquémica. Varios estudios han confirmado el valor predictivo de estos marcadores inflamatorios no sólo en individuos con cardiopatía isquémica, si no también en individuos aparentemente sanos (Estudio JÚPITER) ¹³⁰.

1.4.2.1 LIPOPROTEÍNA (a)

La lipoproteína (a) es una lipoproteína plasmática formada por una molécula de LDL (que le proporciona contenido en colesterol) y una glucoproteína específica, la apolipoproteína (a), unida de forma covalente a la molécula de apo-B100. Combina elementos estructurales de las lipoproteínas y del sistema de coagulación sanguínea ya que la apo-(a) se asemeja estructuralmente al plasminógeno y posee efectos protrombóticos y antifibrinolíticos ⁸⁵. Concentraciones de Lp(a) superiores a 30mg/dl se asocian a riesgo de enfermedades cardiovasculares y dan lugar a xantomas subcutáneos. Su importancia no está aún aclarada, ya que existen estudios a favor y en contra de su evidencia como factor de riesgo independiente. Un meta-análisis de estudios prospectivos reveló que la concentración de Lp(a) en plasma es un factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica en hombres y mujeres. Hasta la fecha ningún ensayo clínico ha demostrado que disminuyendo las concentraciones de Lp(a) se pueda disminuir el riesgo de enfermedad isquémica ¹³¹. La naturaleza variable de la apo-(a) ha dificultado la estandarización de la medida de la Lp(a), que no forma parte del cribado habitual de factores de riesgo lipídicos, pero se recomienda hacerlo en sujetos con enfermedad cardiovascular prematura o con antecedentes familiares de la misma ¹⁰⁷.

1.4.2.2 APOLIPOPROTEÍNA B

La apolipoproteína B-100 es el principal componente proteico de las VLDL y el único de las LDL. Como las LDL circulantes predominan sobre las VLDL, casi el 90% de la apo-B en plasma es transportada por LDL. Por ello la medición de apo-B es un

método fiable para valorar las concentraciones de LDL en circulación. La síntesis de apolipoproteína B es necesaria para la secreción hepática de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). La apolipoproteína B permanece asociada con la partícula durante la hidrólisis de triglicéridos hasta su eliminación en la circulación como partículas de IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) o LDL. La hiperbetalipoproteinemia (aumento de las concentraciones de apo-B) es un hallazgo frecuente en la hiperlipemia familiar combinada, la hipercolesterolemia familiar, la dislipemia diabética y otras dislipemias. En todas las situaciones de hiperapo-B aumentan las partículas LDL pequeñas y densas, y altamente aterogénicas. Por tanto, la hiperapo-B es un fiel indicador del aumento de partículas aterogénicas circulantes (Lp(a), VLDL, IDL y LDL) ¹³². Estudios prospectivos han demostrado que las concentraciones de apolipoproteína B predicen independientemente el riesgo de cardiopatía isquémica ¹³³. Aunque existen controversias sobre la utilidad de la determinación de las apolipoproteínas en la práctica clínica, se ha propuesto que pueden añadir información sobre el riesgo de cardiopatía isquémica aparte de los factores de riesgo tradicionales.

1.4.2.3 FOSFOLIPASA-A2 ASOCIADA A LIPOPROTEÍNA

El papel de la inflamación en el proceso aterosclerótico, tanto en su inicio, como en su progresión y en las complicaciones presentes en las placas, ha quedado bien establecido mediante numerosos estudios clínicos y experimentales ¹³⁴. La fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2), es una enzima asociada con el LDL-CL, particularmente con las partículas pequeñas y densas de LDL-CL, partículas de larga semivida y altamente proaterogénicas. Dos terceras partes de la formas plasmáticas de las Lp-PLA2 circulan unidas a moléculas LDL, mientras que el tercio restante se reparte entre las HDL-CL y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-CL) ¹³⁵. Esta enzima hidroliza fosfolípidos oxidados para producir productos pro-inflamatorios que están implicados en la disfunción endotelial, la inflamación de la placa, y la formación del núcleo necrótico de la placa, lo que refleja la actividad de la Lp-PLA2 predominantemente proinflamatoria en la aterosclerosis ¹³⁶. Por tanto, hay evidencia que la Lp-PLA2 desempeña un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y sus consecuencias clínicas, ya que se ha observado su expresión incrementada en los macrófagos de la placa fibrosa de las lesiones susceptibles de rotura ¹³⁷.

El ensayo clínico WOSCOPS ¹³⁸, proporcionó la primera evidencia de la asociación de Lp-PLA2 y el riesgo de futuros eventos cardiovasculares. La determinación basal de Lp-PLA2 resultó ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares futuros. La elevación de los valores basales de Lp-PLA2 suponía un aumento de este riesgo. Estudios posteriores también relacionaron los valores basales de Lp-PLA2 como predictores independientes de riesgo coronario y de ictus isquémico. Un estudio publicado en la Revista *Lancet* en el 2010, que utilizó los registros individuales de 79.036 participantes en 32 estudios prospectivos, concluyó que la actividad y la masa de la Lp-PLA2 muestra una asociación continua con el riesgo de enfermedad coronaria en similar magnitud a la asociación existente con los niveles de colesterol no-HDL o la presión arterial sistólica en esta población ¹³⁹.

En definitiva, estos hallazgos indicarían que la Lp-PLA2 es un predictor de eventos coronarios en sujetos de mediana edad con diferentes valores de colesterol y aparentemente sanos y podría tener aplicación como nuevo marcador de riesgo como complemento de la PCR.

1.4.2.4 ADIPONECTINA

La adiponectina es un polipéptido nuevo (una adipocitina) que es altamente específico del tejido adiposo y que abunda en la circulación. Es secretada por los adipocitos y regula el mecanismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina ¹⁴⁰.

En diversos estudios ¹⁴¹ se ha observado hipoadiponectinemia en pacientes con obesidad, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria. Además de sus propiedades antidiabetogénicas, la adiponectina posee un efecto antiaterogénico y también tiene una relación inversa con otros factores de riesgo como la presión arterial, el colesterol total y las LDL ¹⁴². Los estudios transversales de población muestran que concentraciones bajas de adiponectina están relacionadas con un perfil de riesgo cardiovascular adverso ¹⁴³. En el estudio REFERENCE realizado en el 2008 se examinó la correlación entre los niveles plasmáticos de adiponectina y la obesidad abdominal en la población española, así como la relación entre algunos factores de riesgo cardiovascular emergentes, como

obesidad abdominal, triglicéridos, glucohemoglobina, PCR-hs, glucosa alterada en ayunas y adiponectina, con la probabilidad de sufrir un primer episodio cardiovascular. Las conclusiones fueron que la adiponectina se relacionaba con la obesidad abdominal y con la enfermedad cardiovascular, pero que los factores emergentes no mejoraban la capacidad de predicción de los factores incluidos en las tablas de SCORE (colesterol total y HDL, presión arterial y hábito tabáquico), precisándose nuevos estudios para evaluar mejor su contribución.

1.4.2.5 HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es un aminoácido azufrado que se forma como paso intermedio en la conversión de metionina de la dieta a cisteína. Ejerce su acción produciendo una disfunción a nivel endotelial y favoreciendo la activación plaquetaria y trombótica. Ya en 1969 Mc Cully describió el caso de un niño con homocistinuria que presentaba lesiones arteriales similares a las observadas en pacientes de mayor edad con cardiopatía isquémica. Propuso que su incremento moderado y sostenido en el tiempo podría contribuir al desarrollo de aterosclerosis y asociarse a enfermedades arteriales prematuras^{144, 145}.

En la actualidad existen numerosos estudios que han establecido que los valores moderadamente elevados de homocisteína circulante (concentraciones plasmáticas >15 $\mu\text{mol/l}$) podrían constituir un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de enfermedades vasculares oclusivas. Son varios los factores que causan aumento de la homocisteína plasmática, como son el caso de las enfermedades metabólicas hereditarias, el estado nutricional y tratamientos con ciertos fármacos. Por lo general, en los pacientes con elevaciones moderadas de homocisteína la aterosclerosis comienza a manifestarse en la tercera década de la vida con la presencia de enfermedad coronaria prematura y episodios de trombosis venosa o arterial recurrente¹⁴⁴.

Niveles séricos bajos de vitaminas B6, B12 y ácido fólico se encuentran asociados frecuentemente con altas concentraciones de homocisteína plasmática, que pueden ser reducidas con suplemento vitamínico. Actualmente se están llevando a cabo estudios para determinar si el tratamiento multivitamínico reduce el riesgo

cardiovascular. De confirmarse, podría ser un tratamiento preventivo eficaz, barato, inocuo, fácil de administrar y de gran impacto en la salud.

Como conclusión podríamos decir que datos epidemiológicos de diversos estudios sugieren que el aumento moderado de la homocisteína en plasma se asocia con un incremento del riesgo para enfermedad cardiovascular, independientemente de los factores clásicos, aunque debido a su alto costo y la falta de evidencias definitivas sobre los beneficios derivados de su reducción en sangre, no se recomienda actualmente su detección masiva en la comunidad ¹⁴⁶.

1.4.2.6 POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Se ha estudiado el por qué pacientes jóvenes sin factores de riesgo, con una puntuación Framingham de bajo riesgo, una dieta y un ejercicio regular apropiados desarrollaban un infarto de miocardio, con una angiografía posterior que revelaba múltiples lesiones coronarias. Se ha llegado a la conclusión de la existencia de una interacción entre los factores de riesgo clásicos, los nuevos, y de determinados factores genéticos. Se han descubierto numerosos polimorfismos genéticos que podrían estar relacionados con todo ello.

Por ejemplo, la mutación del gen MEF2A presente en el cromosoma 13 que codifica numerosos factores de transcripción se asocia en un 100% al incremento de riesgo de IAM y ACV ¹⁴⁷. Además, variantes del gen ALOX5AP, que codifica la proteína activadora de lipooxigenasa 5, indispensable en la regulación inflamatoria de los leucotrienos, se asocia a un doble riesgo de IAM y ACV. Este descubrimiento abre una nueva línea terapéutica con fármacos inhibidores de leucotrienos, empleados anteriormente para el tratamiento del asma ¹⁴⁸. Investigadores japoneses han encontrado una asociación significativa entre el gen que codifica la galectina-2 (LGALS2), proteína vinculada a moléculas mediadoras de la inflamación como la linfotoxina alfa, con pacientes que previamente habían sufrido un IAM ¹⁴⁹.

Éstos son sólo algunos ejemplos, por lo que se abre un futuro esperanzador por esta vía con múltiples posibilidades tanto diagnósticas como terapéuticas.

1.4.2.7 PCR-as

Nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de la arterioesclerosis y el desarrollo del SCA ha ido evolucionando en las últimas décadas debido a numerosos estudios sobre la proliferación de las células musculares lisas, los factores de crecimiento y la biología del lecho vascular. El papel de la inflamación en el proceso arterioesclerótico, tanto en su inicio como en su progresión y en las complicaciones presentes en las placas, ha quedado bien establecido en numerosos estudios clínicos y experimentales ¹³⁴. En los últimos años han aparecido diferentes biomarcadores relacionados con la arterioesclerosis, con el objeto de identificar población de riesgo de presentar un evento isquémico agudo y la presencia de placa vulnerable.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda. Los reactantes de fase aguda son marcadores de inflamación activa sensibles, pero muy inespecíficos. La PCR es una proteína sintetizada en los hepatocitos estimulados por las citoquinas. Las citoquinas se sintetizan en macrófagos activados y su producción y aumento de niveles en la sangre se incrementan como respuesta al estrés metabólico, las infecciones o la inflamación ¹⁵⁰. El término de PCR hace referencia a que en 1930 Tillet y Francis observaron que esta proteína reaccionaba con el polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae* ¹⁵¹.

Como hemos comentado anteriormente, los niveles de PCR se incrementan cuando se produce inflamación en el organismo. Cuando esta inflamación ocurre en las arterias del corazón puede indicar la presencia de enfermedad cardiovascular, con el consiguiente riesgo de ruptura de las placas ateroscleróticas y formación de trombos coronarios. Los niveles de PCR que se relacionan con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular se encuentran tan sólo un poco por encima de los valores normales. Por tanto, para estudios cardiológicos es necesario la determinación de la PCR de alta sensibilidad (PCR-as) por métodos de laboratorio ultrasensibles. La PCR-as es el marcador más estudiado en el ámbito de la arterioesclerosis. Actualmente parece el marcador biológico más prometedor. Los niveles de PCR-as se incrementan con el consumo de tabaco, la obesidad, el síndrome metabólico, la HTA, los niveles altos de colesterol y la diabetes, todos ellos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Estos niveles disminuyen cuando el paciente deja de fumar, pierde peso, alcanza niveles normales de colesterol y controla su diabetes.

Su potencial utilidad clínica se debe a su valor predictivo de enfermedad coronaria en población aparentemente sana ¹⁵². La PCR-as ha añadido información a la proporcionada por los factores de riesgo clásicos en la predicción de riesgo cardiovascular. La importancia de la PCR-as como marcador de riesgo cardiovascular se ha puesto nuevamente en valor tras la publicación del estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin* /Justificación para el uso de estatinas en prevención primaria: un estudio de intervención evaluando rosuvastatina) ¹³⁰ en el 2008. Se trata de un estudio a gran escala con 17.802 pacientes, diseñado para determinar si la rosuvastatina 20 mg disminuye el riesgo de IAM, ACV, y otros eventos cardiovasculares mayores, en pacientes sin historia de enfermedad cardiovascular previa, con LDL-C bajo o normal, pero con una elevación del riesgo cardiovascular identificado mediante una PCR-as > 2mg/l. El estudio JUPITER demostró que la rosuvastatina reduce el riesgo de IAM y evento cardiovascular agudo en cerca de un 50% en pacientes que tenían PCR-as elevada con niveles de colesterol bajos o normales. Recientemente la Asociación Americana del Corazón y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos sugirieron a los médicos el considerar los niveles de PCR-as como herramienta indicadora de riesgo para pacientes con enfermedad cardiovascular moderada.

1.5 CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER DE MAMA MEDIANTE MAMOGRAFÍA (“SCREENING” MAMOGRAFICO)

En el año 2012 hubo 197.030 fallecimientos de mujeres en España ³, lo que significa un aumento del 4,8% con respecto al año anterior. Las enfermedades cardiovasculares siguieron constituyendo la primera causa de muerte entre las mujeres, ocupando entre ellas el primer puesto las enfermedades cerebrovasculares. Los tumores continuaron ocupando el segundo lugar. El cáncer de mama es el tumor maligno más

frecuente entre las mujeres de los países occidentales y también entre las españolas (representa entre el 20-30%), y sigue siendo la primera causa de de muerte por cáncer en las mujeres europeas ¹⁵³. En nuestro país ocasionó 6.282 fallecimientos en el 2012 ³.

Actualmente, aun cuando la incidencia del cáncer de mama continúa aumentando, es importante señalar que en muchos países incluidos España, la mortalidad está disminuyendo (disminuyó un 0,4% con respecto a 2011) ³. Este cambio de tendencia se explica por los adelantos en el diagnóstico y tratamiento y por una detección precoz mayor, a la que ha contribuido decisivamente la progresiva implantación de la mamografía de cribado ¹⁵⁴, con el propósito de la detección del carcinoma de mama en un estadio temprano y, por tanto, potencialmente curable en mujeres asintomáticas.

Hay que tener en cuenta, que la mamografía representa la prueba de mayor validez para la detección de esta neoplasia, con una buena aceptabilidad por parte de las mujeres, con mínimos efectos adversos y bajo coste económico. La sensibilidad de la mamografía (o la probabilidad de detectar cáncer cuando éste existe) en la detección del cáncer de mama, varía entre el 85 y el 95% en los programas de cribado poblacional; mientras que su especificidad (o la probabilidad de detectar un resultado negativo cuando no existe cáncer de mama), es superior al 90%. El valor predictivo positivo en la mamografía de cribado varía del 5 al 10%, es decir, sólo de 5 a 10 de cada 100 mujeres con mamografías positivas son después confirmadas como portadoras de un cáncer de mama.

En la actualidad, en la mayoría de los programas de cribado poblacional de cáncer de mama, se considera un rango de edad entre 45 y 65 años. El intervalo de la mamografía más aceptado para las mujeres mayores de 50 años es de 24 meses, y para las menores de 50 años, cada 12-18 meses, ya que en este grupo de edad los tumores crecen más rápidamente y la sensibilidad de la mamografía es menor ¹⁵⁵.

Existe acuerdo en realizar conjuntamente 2 proyecciones mamográficas. Las proyecciones estándar utilizadas en el cribado de cáncer de mama mediante mamografía son la oblicua medio lateral y la cráneo caudal. La utilización conjunta de ambas proyecciones aumenta la sensibilidad y la tasa de detección. Un requisito indispensable

para que el programa de cribado tenga éxito, es realizar una mamografía de alta calidad. La validez de su lectura está directamente relacionada con el grado de entrenamiento del radiólogo en la interpretación de las lesiones radiológicas ¹⁵⁵.

En cuanto a los posibles efectos adversos del cribado mediante mamografía, están la realización de pruebas de confirmación e intervenciones diagnósticas innecesarias, así como la repetición de las mamografías. En relación con el riesgo de cáncer de mama incluido por la radicación utilizada en la realización de las mamografías, existe acuerdo general en que es mínimo.

1.6 CALCIFICACIONES ARTERIALES MAMARIAS (CAM)

Las calcificaciones de las arterias mamarias (CAM) son un hallazgo común en las mamografías realizadas para el “*screening*” del cáncer de mama. Se considera que la prevalencia de las CAM se encuentra entre el 9 y el 12% en las mujeres mayores de 50 años ¹⁵⁶. Su hallazgo aumenta con la edad y tras la menopausia y disminuye en las mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo ^{157,158}. Es muy conocida la relación entre las CAM y algunas enfermedades crónicas asociadas a riesgo cardiovascular elevado como la hipertensión y la diabetes ^{159,160}.

La presencia de CAM en las mamografías no se considera importante desde el punto de vista clínico. Habitualmente, no se menciona este hallazgo en los informes mamográficos. Pero diversos estudios ¹⁶¹ han demostrado, incluso después de corregir posibles factores de confusión como la edad, que hay una asociación real entre la presencia de CAM y el aumento de mortalidad cardiovascular.

Algunos estudios preliminares de los años 80 del pasado siglo ¹⁶² describieron por primera vez la relación entre CAM y diabetes. En 1980, Baum et al ¹⁵⁹ describieron esta asociación, aunque en 1984 Schmitt y Threat ¹⁶³ llegaron a la conclusión que no era suficientemente fuerte para sospechar diabetes latente, aunque si podía considerarse un

marcador de diabetes. Posteriormente, en 1985, Sickles y Galvin¹⁶⁴ confirmaron que dicha relación existía, aunque no demostraron su utilidad para uso clínico.

En 1995, Moshyedi et al¹⁶⁵ publicaron un estudio fundamental. Utilizando series más amplias que en los primeros estudios, llegaron a la conclusión de que el hallazgo mamográfico de CAM en mujeres menores de 59 años podía suponer un factor de riesgo adicional para presentar enfermedades cardiovasculares, especialmente en pacientes diabéticas. En 1996, se publicaron los resultados de un ambicioso estudio de mortalidad cardiovascular realizado en la población de mujeres del programa de cribado de cáncer de mama de Utrecht¹⁶⁶. Se observó que la mortalidad cardiovascular aumentaba un 40% en las mujeres con CAM, comparado con aquellas que no presentaban CAM en las mamografías. En las mujeres diabéticas que presentaban CAM, la mortalidad aumentaba hasta un 90%^{156, 157, 161}. Este grupo de autores llegó a la conclusión de que en esta población, la presencia de CAM era un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular en mujeres mayores de 50 años, especialmente si eran diabéticas.

II.HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Las enfermedades cardiovasculares suponen la primera causa de muerte en las sociedades occidentales, y todo ello, a pesar de los grandes esfuerzos que se vienen realizando en la obtención de nuevos procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos en el manejo de estas patologías. La arterioesclerosis subyacente, evoluciona insidiosa y progresivamente a lo largo de muchos años y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas clínicos. En este sentido, resulta de trascendental importancia el diagnóstico precoz de estos procesos patológicos, así como la identificación de la población con riesgo de padecerlos, con el fin de instaurar lo más precozmente posible el tratamiento adecuado, o de adoptar las medidas preventivas oportunas, ya que el 50% de la reducción de la mortalidad cardiovascular se consigue con el control de los principales factores de riesgo.

Para lograr estos objetivos resulta de vital importancia la identificación de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular en nuestros pacientes. Algunos son ya bien conocidos y manejados en la práctica clínica habitual, como la hipertensión, las dislipemias, el tabaquismo, la diabetes, etc. Otros han surgido más recientemente, con desigual resultado en su aplicación. Por otro lado, cada vez resulta más claro que hay un número de eventos cardiovasculares que tienen lugar en individuos que no presentan alteraciones de los factores de riesgo clásicos y que se escapan a nuestro diagnóstico. En resumen, estamos ante un problema de tal magnitud y complejidad, que sería importantísimo la obtención de nuevos marcadores de riesgo que permitieran una fácil determinación en amplios sectores de la población con el fin de poder ser utilizados para detectar cada vez un mayor número de pacientes.

La detección precoz del cáncer de mama mediante la realización de mamografías de “*screening*” es una práctica muy extendida en amplios sectores de la población de mujeres de edades comprendidas entre los 40 y 65 años. Los resultados de la experiencia mundial a este respecto demuestran que mediante este método se logra una reducción de la mortalidad ocasionada por cáncer de mama de al menos un 30%. Pero, además, existen datos que sugieren la posibilidad de que las mamografías puedan tener también utilidad para identificar mujeres con un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular. Ello se basa en la existencia de calcificaciones vasculares del tejido mamario que son detectadas mediante esta técnica mamográfica. Hasta hace muy pocos años se había juzgado que este signo mamográfico carecía de interés clínico práctico.

Pero diversos estudios ¹⁶⁵ han venido demostrando que hay una asociación real entre la presencia de calcificaciones arteriales mamarias en las mamografías y el aumento de la mortalidad cardiovascular. La importancia de esta asociación reside en el hecho de que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados.

Por tanto, aunque cada vez parece más clara la relación de las CAM con varios factores de riesgo cardiovascular, así como con un aumento de la mortalidad por estas enfermedades (como se puede ver en diferentes estudios ^{167, 169, 169}, algunos de ellos de muy reciente publicación), también es cierto, que algunos autores ponen en cuestión esta asociación ¹⁷⁰.

Por ello, resultaría de gran interés la realización de nuevos estudios que pudieran llegar a confirmar dicha asociación, ya que cualquier dato que pueda contribuir a diagnosticar y tratar las enfermedades cardiovasculares en fases iniciales, tendría un enorme impacto en la salud de la población.

En la Fundación Hospital de Jove se está llevando a cabo una campaña de detección precoz del cáncer de mama mediante la utilización de técnica mamográfica en una amplia población de mujeres. Así pues, teniendo en cuenta los resultados de los estudios anteriormente mencionados acerca del valor de las calcificaciones arteriales mamarias como factor de riesgo cardiovascular, y considerando el nulo coste económico y la disponibilidad del método, en la presente Tesis Doctoral nos hemos planteado los siguientes objetivos:

- 1) Determinar la incidencia de CAM en las mamografías de nuestra población de mujeres que se someten a campañas de detección precoz de cáncer mamario.
- 2) Analizar las características morfológicas de las CAM detectadas en esas mamografías.

- 3) Determinar si esas CAM se relacionan con determinadas características clínico-reproductivas de las mujeres que realizan el “*screening*” mamográfico.
- 4) Investigar la posible relación entre la presencia de CAM en las mamografías y factores clásicos de riesgo cardiovascular.
- 5) Valorar si la presencia de CAM en las mamografías de “*screening*” de cáncer de mama identifica a mujeres que presentan valores alterados de diversos marcadores serológicos de riesgo cardiovascular, y por tanto detectar así mujeres con riesgo cardiovascular aumentado.

III. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

3.1 POBLACIÓN ESTUDIADA

Este estudio fue llevado a cabo en el marco de un programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama en mujeres con edades comprendidas entre 45-65 años, y realizado en la Fundación Hospital de Jove de Gijón (Asturias, España). Revisamos las mamografías de 1759 mujeres que habían realizado el “*screening*” para cáncer de mama y la consiguiente mamografía diagnóstica.

Las calcificaciones arteriales mamarias se consideraron presentes si se observaba el patrón característico de calcificación arterial mamaria de dos líneas paralelas de densidad calcio o de calcificación en anillo en la mamografía de la mama derecha, en la de la mama izquierda o en la de ambas mamas. Según esta definición, un total de 147 mujeres (8,36%) presentaron CAM en sus mamografías.

Se ofreció a todas esas mujeres la posibilidad de participar, y aceptaron 92 de ellas. Posteriormente ofrecimos colaborar en nuestro estudio a un número similar de mujeres sin CAM, con la previsión de obtener un número parecido de mujeres que cumplieran los criterios de inclusión.

Fueron excluidas del estudio las mujeres con enfermedades con co-morbilidad inflamatoria conocida por estar asociadas con elevación de la proteína C reactiva (PCR), tales como, las enfermedades malignas, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal o las infecciones.

Finalmente, 68 mujeres con CAM y 68 mujeres sin CAM fueron incluidas en el presente estudio. Ninguna de estas pacientes presentaba cambios en su estatus de CAM con respecto a su última mamografía, realizada 1 ó 2 años antes.

A todas las mujeres incluidas se les informó, y se obtuvo un consentimiento informado por escrito antes de su inclusión dentro del estudio. El protocolo para la realización del mismo fue aprobado por la Comisión de Investigación y Ética de la

Fundación Hospital de Jove, y se llevó a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki de 1975.

3.2 DATOS CLÍNICOS

Los datos de todas las mujeres participantes en nuestro estudio fueron obtenidos mediante entrevista clínica. Todas las mujeres completaron un detallado cuestionario acerca de sus antecedentes familiares, historia reproductiva, historia de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de padecerla, así como medicación utilizada.

También se les preguntó por el consumo del tabaco. Las mujeres fumadoras habituales y aquellas que habían dejado de fumar menos de 6 semanas antes del comienzo del estudio fueron consideradas como fumadoras. Todas las demás fueron agrupadas como no fumadoras.

La diabetes fue definida como el uso de fármacos antidiabéticos orales y/o insulina.

Se consideró como antecedente de dislipemia cuando las mujeres usaban fármacos hipolipemiantes.

Se definió la hipertensión arterial como una presión arterial sistólica de 140 mmHg o más, una presión arterial diastólica de 90 mmHg o más, utilización de fármacos antihipertensivos, o la combinación de las circunstancias anteriores.

Los antecedentes de enfermedad cardiovascular se consideraron positivos si las mujeres habían sufrido trombosis-embolismos periféricos, AIT/ACV, o IAM en los 5 años previos a la realización de la entrevista, o si utilizaban fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Estos fármacos consistían en antiarrítmicos, nitratos u otros fármacos antianginosos. La angina típica fue definida como disconfort

retroesternal en el tórax exacerbado por el ejercicio y aliviado por el reposo o tras la toma de nitroglicerina.

A todas las pacientes se les calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso en kilogramos entre la estatura en metros cuadrados ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$, Kg/m²) y aplicando el sistema de clasificación recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), donde se considera los individuos con sobrepeso a aquellos con un IMC entre 25-29 Kg/m², e individuos con obesidad a aquellos con un IMC igual o superior a 30 Kg/m².

Además, a todas las participantes se les practicó un examen físico que incluía auscultación cardio-pulmonar y toma de tensión arterial. Tanto la entrevista clínica como la exploración física fue realizada por un médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Así mismo, a todas las mujeres se les realizó un electrocardiograma (ECG) independientemente de su presión arterial, el cual fue informado por el Servicio de Cardiología del Hospital.

Por último, todas fueron citadas para la realización de una completa analítica sanguínea en el Hospital.

3.3 TÉCNICA MAMOGRÁFICA

Las mamografías de todas las pacientes fueron realizadas con un sistema de mamografía digital directo de campo completo con selenio amorfo, que incluye: un mamógrafo digital Lorad Selenia™ (Hologic Inc, Massachusetts, Estados Unidos), una estación de trabajo SecurView™ con capacidad de almacenamiento de 1.2TB con doble monitor BARCO de 5MP y un servidor de detección asistida por ordenador (CAD).

Las proyecciones mamográficas empleadas fueron la oblicua mediolateral y la cráneocaudal.

3.4 INTERPRETACIÓN DE LAS MAMOGRAFÍAS

Todas las pacientes del estudio habían realizado las mamografías en la Unidad de Mama del Servicio de Radiodiagnóstico de la Fundación Hospital de Jove.

La interpretación de las imágenes en dos proyecciones (oblicua mediolateral y cráneocaudal), fue realizada de forma independiente por dos radiólogos con amplia experiencia en dicho campo. Se realizó doble lectura a ciegas de todas las exploraciones.

Se consideró la presencia de calcificaciones vasculares como un patrón característico de dos líneas calcificadas paralelas o una configuración en anillo calcificado en alguna o en ambas mamas (**Figuras 10 y 11**) de acuerdo a los protocolos recomendados por el *American College of Radiology* para el cribado de cáncer de mama.

El grado de concordancia de los médicos radiólogos en la interpretación de las radiografías fue superior al 95%. Los casos en los que no existía concordancia (*presencia vs ausencia*) fueron revisados conjuntamente por ambos radiólogos para llegar a un acuerdo.

La lectura mamográfica se realizó sin conocer previamente los datos clínicos y analíticos de las pacientes para evitar sesgos de información.

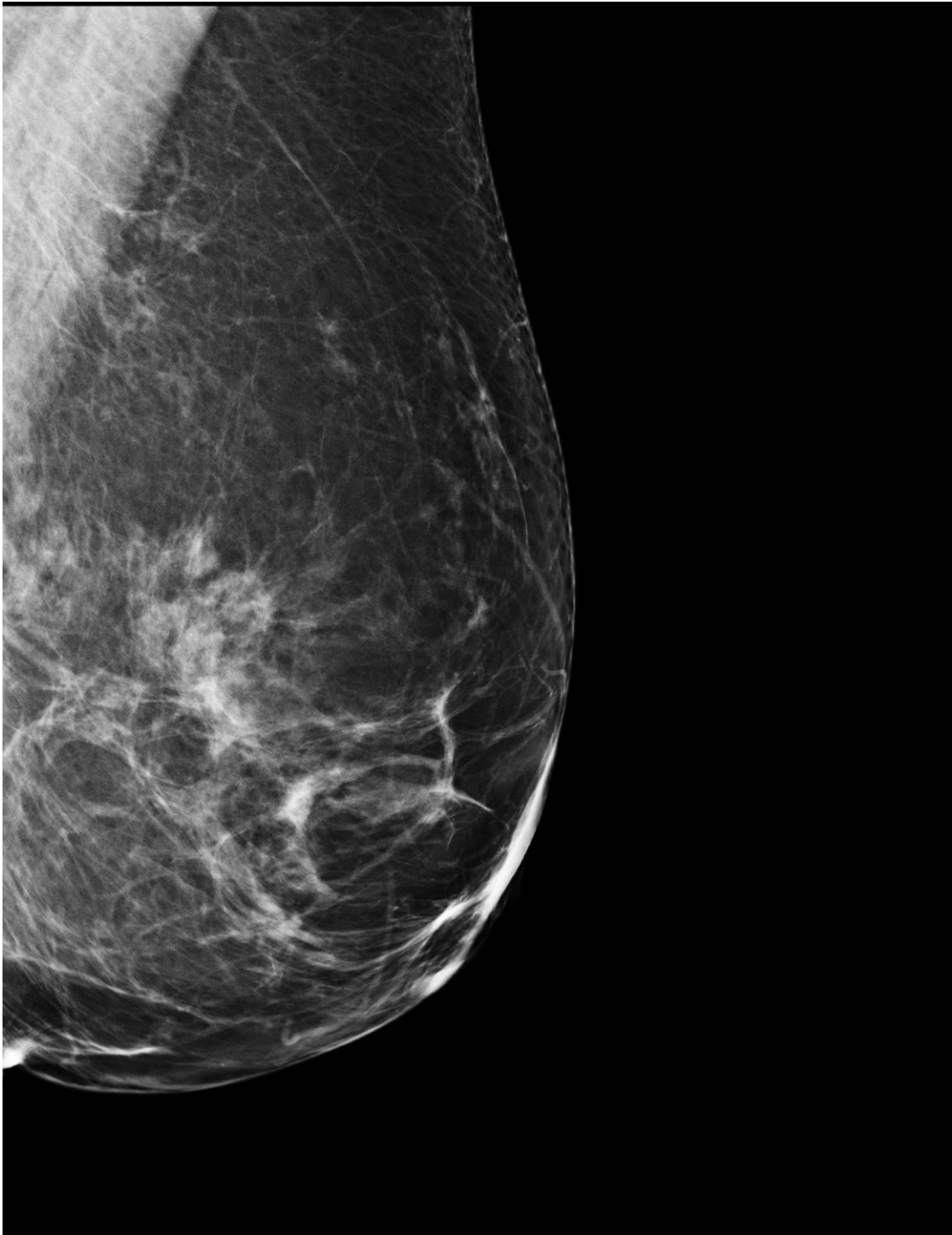


Figura 10. Mamografía. Proyección oblicua mediolateral mostrando calcificaciones arteriales.

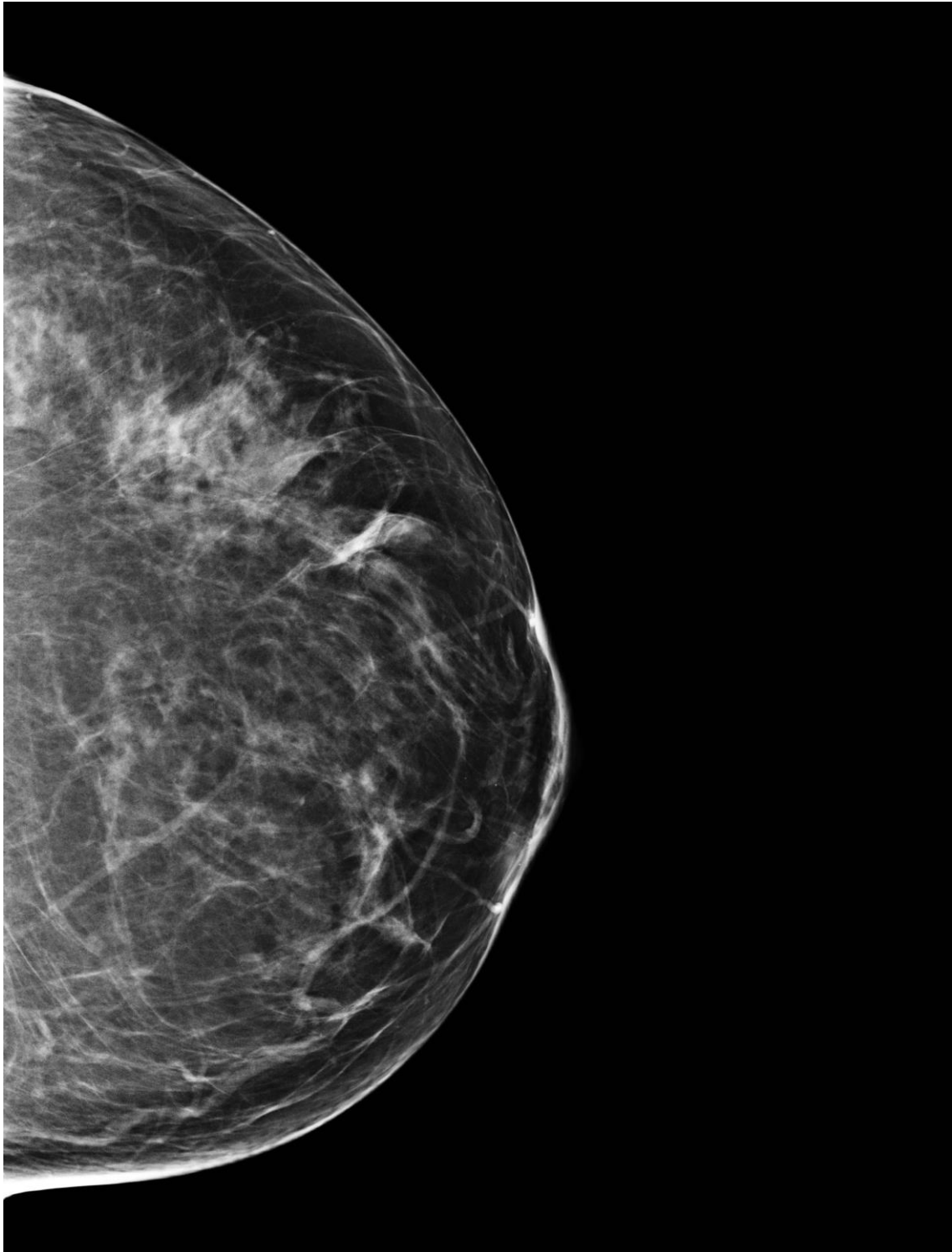


Figura 11. Mamografía. Proyección cráneocaudal mostrando calcificaciones arteriales

3.5 MUESTRAS SANGUÍNEAS Y ANÁLISIS BIOQUÍMICO

La sangre periférica fue extraída por la mañana temprano a todas las participantes tras más de 12 horas de ayuno, usando tubos Vacutainer™ (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey).

Después del centrifugado, las muestras de suero fueron analizadas en fresco para la mayoría de los parámetros o almacenadas congeladas a -20°C hasta ser utilizadas para la determinación de los niveles de vitaminas y de la PCR-as.

Los tubos de sangre con anticoagulación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) se centrifugaron y se mantuvieron a 4°C durante una hora. El plasma con EDTA fue conservado a -20°C para la determinación de la homocisteína total.

La homocisteína total en plasma fue medida por cromatografía líquida de alta rendimiento (HLPC) con detección de fluoresceína, de acuerdo con el método descrito por *Pfeiffer et al*, con alguna mínima modificación.

La PCR-as fue determinada en suero por aglutinación inmunológica de partículas de látex (Tinaquant®, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) en un sistema Hitachi 917 (Hitachi Ltd., Ochanomizu, Tokio).

El ácido fólico y la vitamina B-12 en suero fueron analizados según técnicas de inmunoensayo de electroquimioiluminiscencia en un analizador modular SWA DPEE (Roche Diagnostics).

Las determinaciones de colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol se realizaron mediante métodos enzimáticos siguiendo el procedimiento recomendado por el fabricante.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La población estudiada fue subdividida en grupos basándonos en diferentes parámetros clínicos y en función de la presencia o ausencia de CAM.

Las variables continuas fueron presentadas a partir de sus medianas con intervalos. Se analizó la distribución de estas variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

En base a este análisis, se utilizaron pruebas paramétricas como el test T de Student para variables no pareadas o pruebas no paramétricas como la prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes para realizar comparaciones entre ambos grupos de mujeres con o sin CAM.

Las variables categóricas fueron analizadas usando el test de chi-cuadrado (χ^2).

Como análisis complementario, se utilizaron modelos de regresión logística múltiple.

Todos los análisis fueron realizados utilizando el programa informático SPSS v 11.5 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). La significación estadística se consideró al nivel de probabilidad del 5% ($p \leq 0.05$).

IV. RESULTADOS

4.1. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LAS CALCIFICACIONES ARTERIALES DETECTADAS EN LAS MAMOGRAFÍAS

Este estudio fue realizado dentro del marco de un programa de “*screening*” poblacional para la detección del cáncer de mama llevado a cabo en la Fundación Hospital de Jove entre mujeres de 45-65 años. Revisamos para ello las mamografías de 1759 pacientes. De las 1759 mujeres, un total de total de 147 (8,36%) presentaron CAM en sus mamografías. Las otras 1612 mujeres (91,64%) no presentaron arterias mamarias calcificadas (**Figura12**).

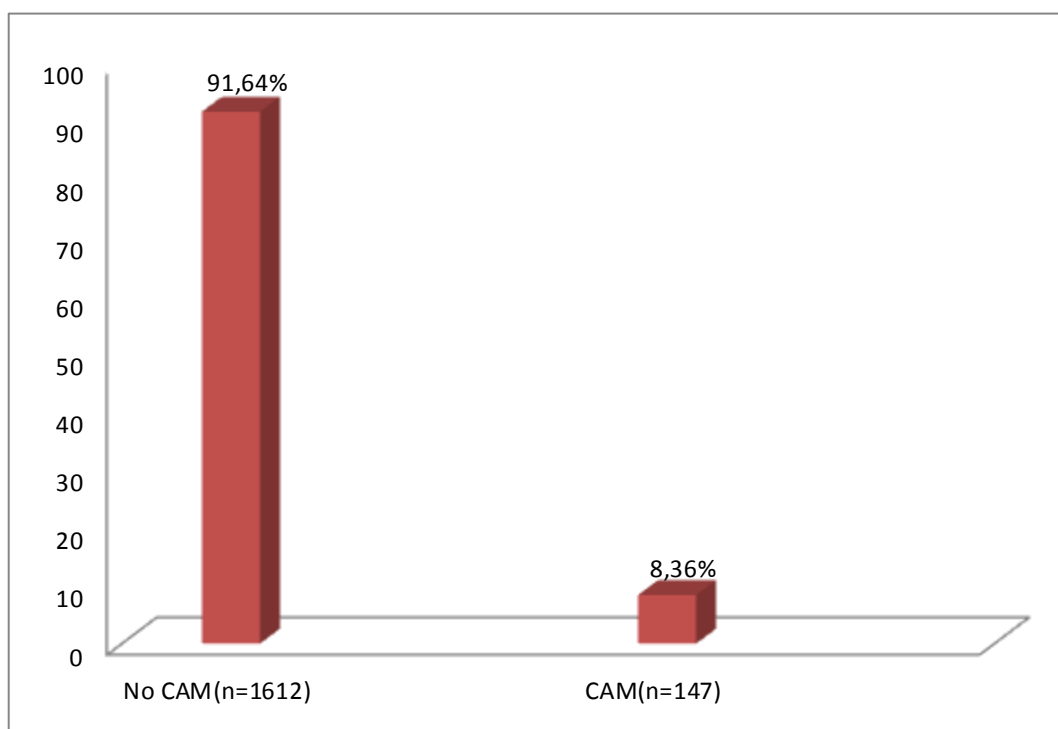


Figura 12. Porcentaje de mujeres con calcificaciones arteriales detectadas en sus mamografías de un grupo de 1759 sometidas a “*screening*” mamográfico de cáncer de mama.

De las 68 mujeres con arterias mamarias calcificadas incluidas en el presente estudio, un total de 51 (75%) presentaban calcificaciones arteriales confinadas en una sola de sus mamas, mientras que las restantes 17 mujeres (25%) tuvieron calcificaciones en ambas mamas (**Figura 13**).

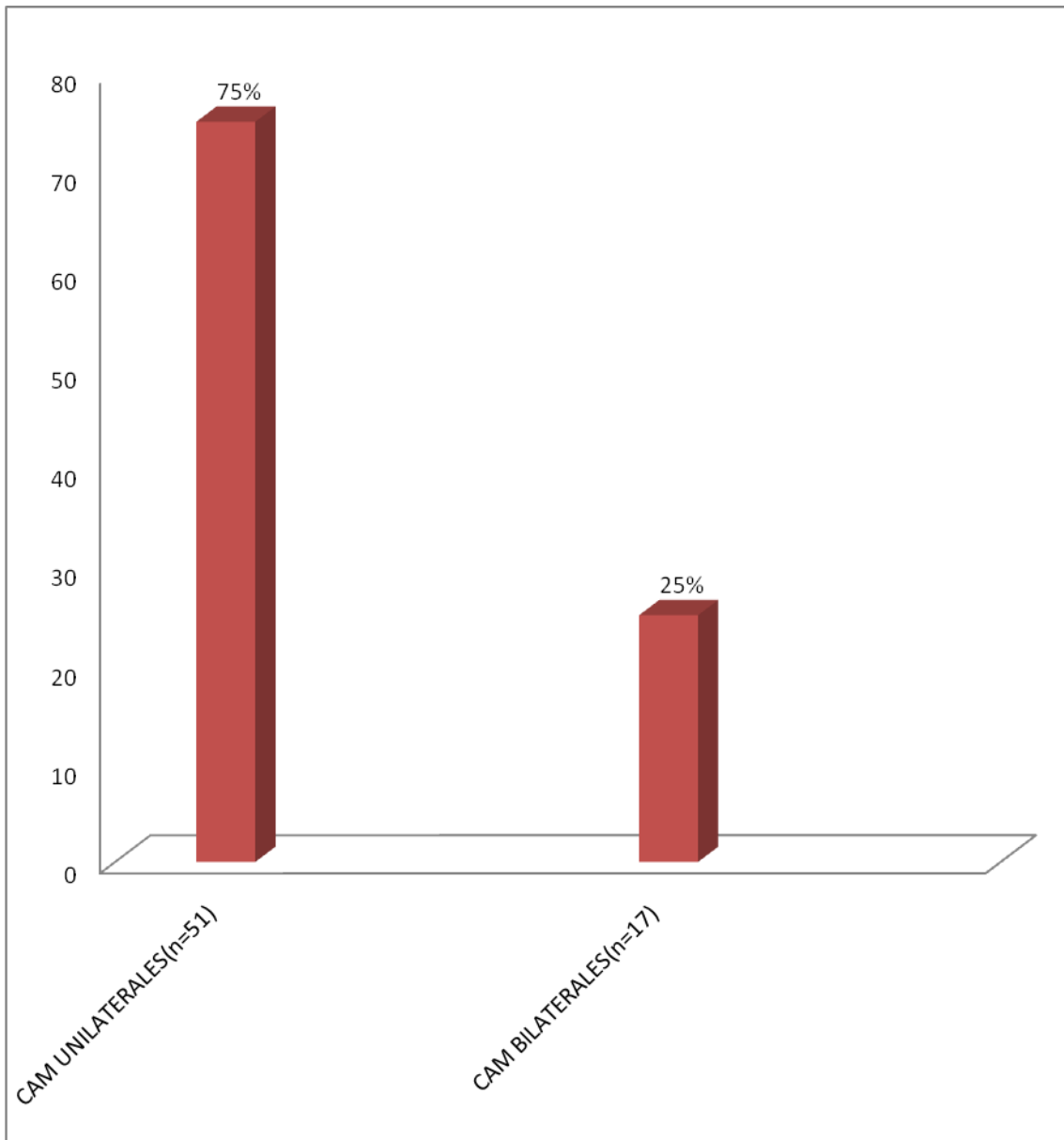


Figura 13. Porcentaje de uni o bilateralidad de las CAM en las mujeres.

También pudimos comprobar la existencia de una variabilidad en la intensidad de las CAM detectadas en las mamografías. Éstas, de acuerdo a su densidad radiológica a la percepción óptica, pudieron ser clasificadas como tenues, moderadas o intensas. Un total de 45 mujeres (66,1%) mostraron CAM con densidad tenue, 18 de ellas (26,4%) las tuvieron moderadas y 5 (7,3%) las presentaron de carácter intenso (**Figura 14, 15, 16 y 17**).

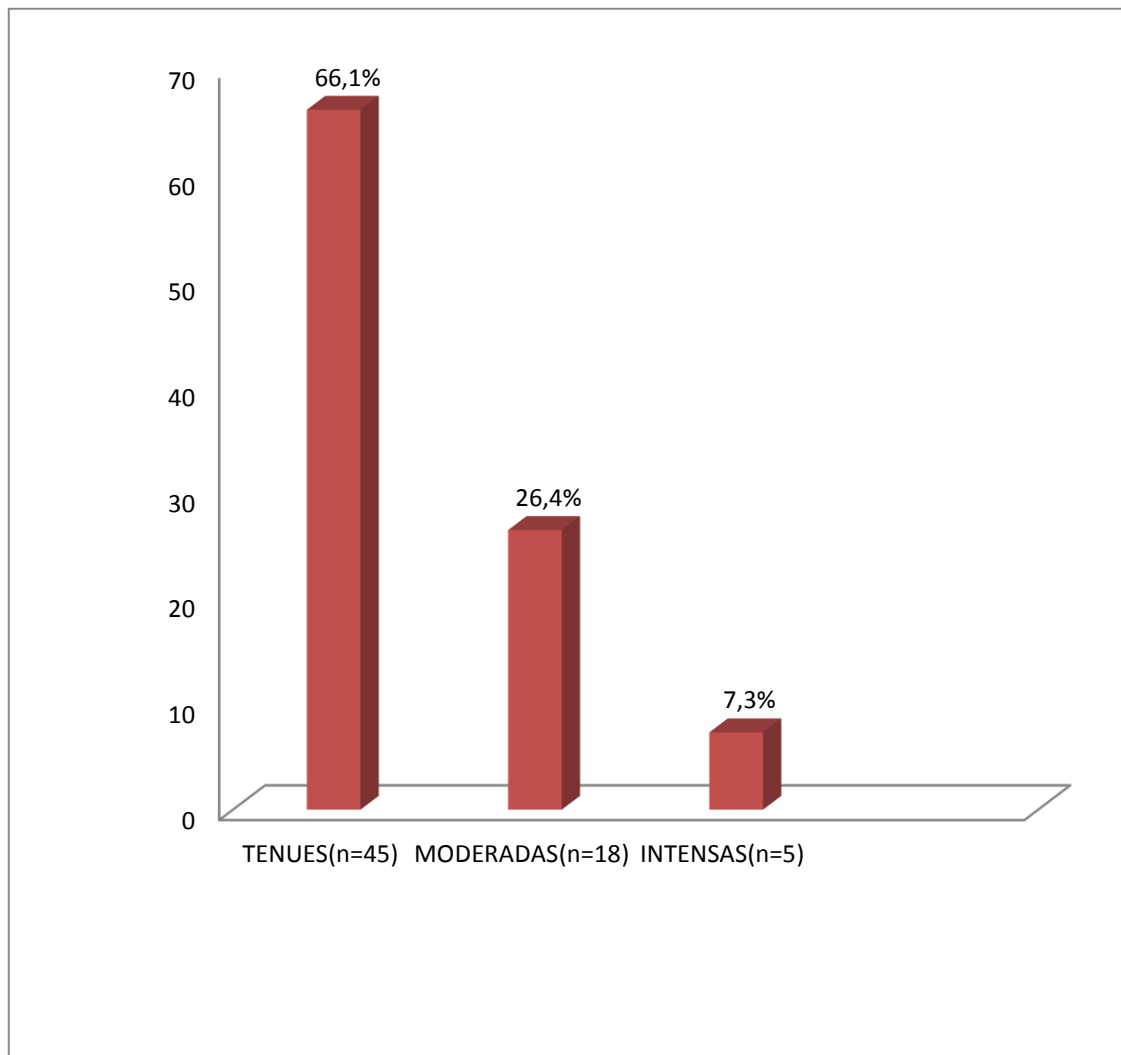


Figura 14. Distribución de las CAM de acuerdo a la intensidad de densidad radiológica a la percepción óptica.

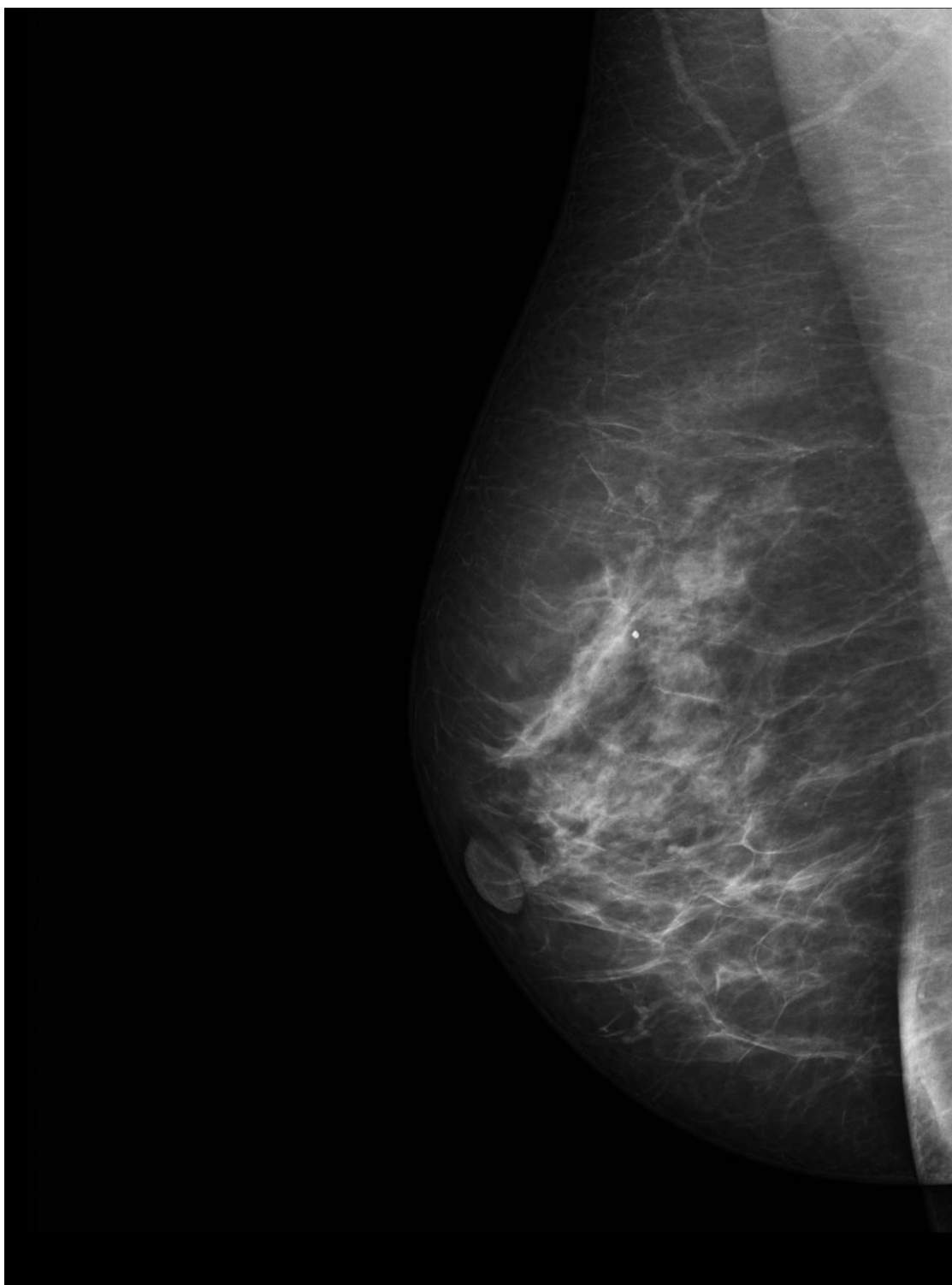


Figura 15. Arterias mamarias calcificadas con intensidad de densidad radiológica tenue.



Figura 16. Arterias mamarias calcificadas con intensidad de densidad radiológica moderada.



Figura 17. Arterias mamarias calcificadas con intensidad de densidad radiológica intensa.

Por otra parte, el número de arterias mamarias calcificadas detectadas en cada mamografía varió de una a cuatro. De las mujeres con CAM, 46 (67,6%) mostraron una sola arteria calcificada, 16 (23,5%) mujeres mostraron dos arterias calcificadas, 4 (5,8%) tuvieron tres y 2 (2,9%) mujeres presentaban cuatro arterias calcificadas (**Figura 18**).

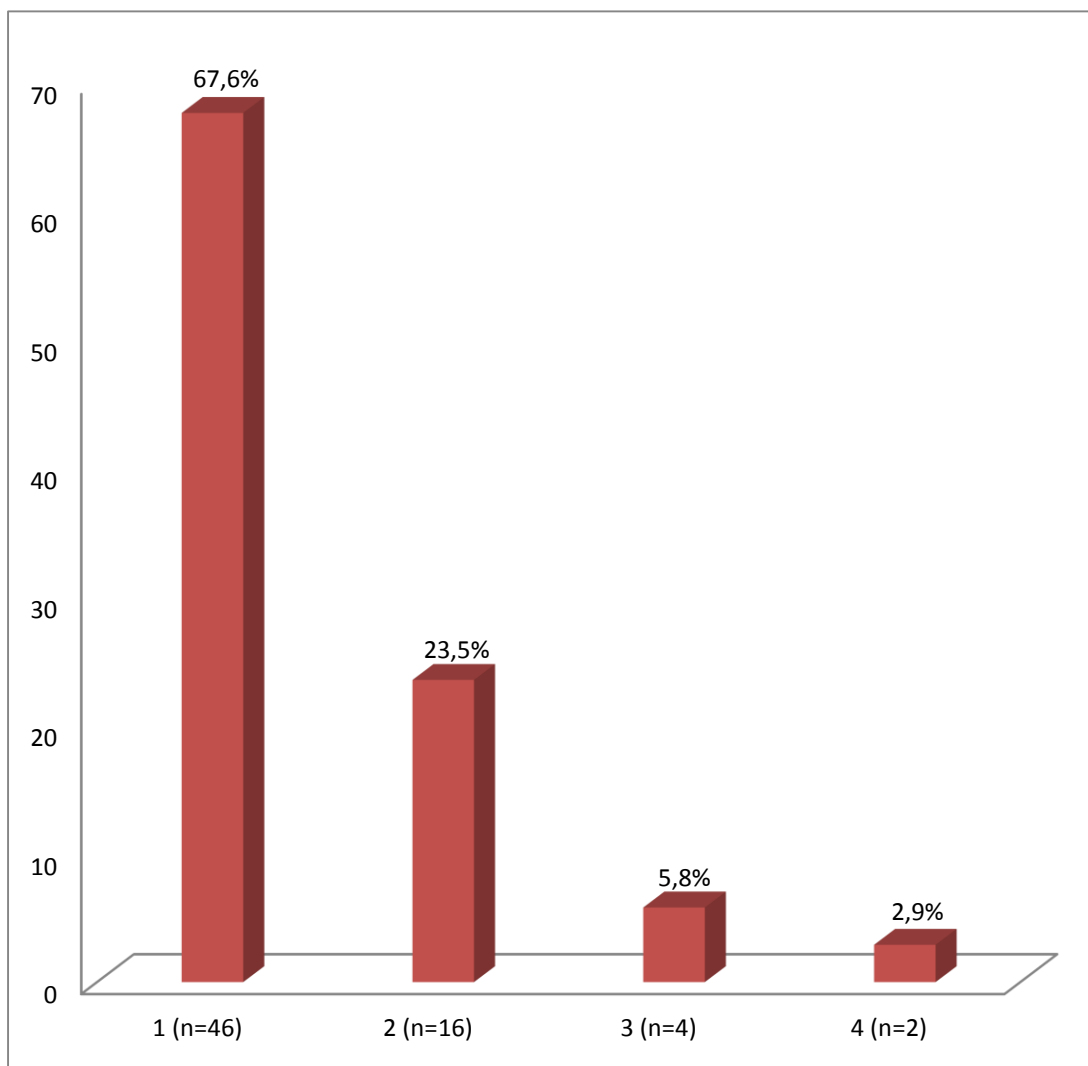


Figura 18. Número de arterias mamarias calcificadas detectadas en cada mamografía.

4.2. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE CAM EN LAS MAMOGRAFÍAS Y DIVERSOS FACTORES MÉDICO-REPRODUCTIVOS

La **tabla 6**, muestra la relación entre la presencia de CAM en las mamografías y una serie de factores médico-reproductivos de las mujeres estudiadas incluyendo la edad, el estado menopáusico (premenopáusico o postmenopáusico), la lactancia materna, o los embarazos previos (multípara o nulípara).

La media de edad de las pacientes que participaron en nuestro estudio, fue mayor en las mujeres con CAM (57,1 años), que en el grupo de mujeres que no presentaban CAM (55,1 años).

En cuanto al estado menopáusico, había un mayor porcentaje de mujeres menopáusicas en el grupo de las mujeres con CAM (75%), que en el grupo de mujeres que no tenían CAM (60,3%), pero no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre el estado menopáusico de las mujeres y la presencia o ausencia de CAM en las mamografías.

También encontramos un mayor porcentaje de mujeres que habían dado lactancia materna entre el grupo de las mujeres que presentaban CAM (64,7%), con respecto al grupo de mujeres que no las presentaban (57,1%), pero si encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre la lactancia materna y la presencia de CAM en las mamografías.

Por último, en cuanto a la relación entre embarazo y CAM en las mamografías, no encontramos asociaciones estadísticamente significativas con respecto al número de hijos, entre las mujeres que presentaban CAM y aquellas que no las presentaban en este estudio.

Tabla 6. Características de la población estudiada

Características de la población estudiada	Pacientes con CAM N=68 n (%)	Pacientes sin CAM N=68 n (%)	p*
Edad (años)	Media: 57,1 (intervalo: 44-65)	Media: 55,1 (intervalo: 44-65)	N.S.
Estatus menopáusico Premenopáusico Postmenopáusico	17 (25) 51 (75)	27 (39,7) 41 (60,3)	N.S.
Lactancia materna No Sí	24 (35,3) 44 (64,7)	29 (42,6) 39 (57,1)	N.S.
Paridad Multípara Nulípara	64 (94,1) 4 (5,9)	63 (92,6) 5 (7,4)	N.S.

Abreviaturas: CAM, calcificaciones arteriales mamarias; N.S., no significativo.
Los datos están publicados como número de casos (%).

* Test Chi-cuadrado.

4.3. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE CAM EN LAS MAMOGRAFÍAS Y DIVERSOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LAS MUJERES

En la **tabla 7**, está representada la relación entre la presencia de CAM en las mamografías y una serie de factores de riesgo clásicamente relacionados con la posibilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular, como son la obesidad (representada por el índice de masa corporal), la presión arterial (tensión arterial sistólica y diastólica), el hábito tabáquico, así como la historia personal de diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, síndromes coronarios, accidente cerebrovascular (ACV), y presencia o ausencia de enfermedades cardiovasculares.

De todos estos factores estudiados, la historia previa de dislipemia, estuvo significativamente asociada con la presencia de CAM detectadas en las mamografías. Así, el porcentaje de mujeres que tenían dislipemia fue significativamente ($p=0,007$) más elevado entre aquellas mujeres que presentaban CAM (47,1% de ellas presentaban dislipemia) con relación a aquellas mujeres que no las presentaban (23,5% tenían dislipemia).

Por el contrario en nuestro estudio, el tabaquismo estuvo significativamente asociado a la ausencia de CAM en las mamografías. Así, el porcentaje de mujeres fumadoras fue significativamente ($p=0,023$) más elevado entre las mujeres que no presentaban CAM en sus mamografías (20,6% eran fumadoras habituales) con respecto a las mujeres que si las presentaban CAM (5,9% fumaban habitualmente).

La obesidad, la tensión arterial, la historia personal de diabetes, hipertensión arterial, síndromes coronarios, ACV, o enfermedades cardiovasculares, no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con las CAM.

Tabla 7. Características de la población estudiada

Características de la población estudiada	Pacientes con CAM N=68 n (%)	Pacientes sin CAM N=68 n (%)	p*
Obesidad			
IMC<25	19 (27,9)	30 (44,1)	N.S.
IMC 25-30	31 (45,5)	28 (41,2)	
IMC>30	18 (26,4)	10 (14,7)	
Tensión arterial			
TAD>90 mmHg	9 (13,2)	4 (5,8)	N.S.
TAS>140 mmHg	21 (30,8)	7 (10,3)	
Fumador habitual	4 (5,9)	14 (20,6)	0,023
Diabetes	7 (10,3)	3 (4,4)	N.S.
HTA	27 (39,7)	18 (26,5)	N.S.
Dislipemia	32 (47,1)	16 (23,5)	0,007
Síndromes coronarios	4 (5,9)	1 (1,5)	N.S.
ACV	1 (1,5)	1 (1,5)	N.S.
Enfermedades cardiovasculares			
Ausentes	63 (92,6)	67 (98,5)	N.S.
Presentes	5 (7,47)	1 (1,5)	

Abreviaturas: CAM, calcificaciones arteriales mamarias; N.S., no significativo.

Los datos están publicados como número de casos (%).

* Test Chi-cuadrado.

4.4. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE CAM EN LAS MAMOGRAFÍAS Y LOS NIVELES DE MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SUERO

En la **tabla 8** relacionamos la presencia de calcificaciones arteriales mamarias con los niveles en suero de distintos marcadores bioquímicos de reconocida importancia por su relación con las enfermedades cardiovasculares. Hemos elegido marcadores tradicionalmente validados como de riesgo aterotrombótico, y a su vez hemos incluido otros nuevos marcadores que han adquirido una gran relevancia en los últimos tiempos.

De esta forma, y como se puede observar en la **tabla 8**, hemos incluido los siguientes marcadores: triglicéridos (mg/dL), colesterol total (mg/dL), HDL-C (mg/dL), LDL-C (mg/dL), homocisteína ($\mu\text{mol/L}$), ácido fólico ($\mu\text{g/L}$), vitamina B₁₂ (ng/L), PCR-as (mg/L), TSH ($\mu\text{U/mL}$), cisteína ($\mu\text{mol/L}$), glucosa (mg/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL) y ácido úrico (mg/dL).

Se muestran los resultados de las determinaciones bioquímicas obtenidas en el suero, expresados como variables continuas con sus medianas e intervalos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles séricos de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, ácido fólico, vitamina B12, TSH, T3, T4, cisteína, glucosa, urea, creatinina o ácido úrico, entre los grupos de mujeres con y sin CAM.

Sin embargo nuestros resultados, sí mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de triglicéridos ($p=0,006$), homocisteína ($p=0,002$) y PCR-as ($p=0,003$). Las mujeres con CAM en nuestro estudio, presentaron en comparación con los controles, niveles significativamente más elevados en suero de triglicéridos, homocisteína y PCR-as.

Tabla 8. Relación entre niveles de marcadores serológicos y las CAM.

Niveles de marcadores en el suero	Mujeres con CAM N=68 mediana (intervalo)	Mujeres sin CAM N=68 mediana (intervalo)	p
Triglicéridos (mg/dL)	98 (47-664)	80 (35-242)	0,006 ^β
Colesterol total (mg/dL)	226 (20-302)	212 (132-293)	N.S. ^α
HDL-C (mg/dL)	67 (32-108)	68 (31-122)	N.S. ^α
LDL-C (mg/dL)	135 (66-212)	128,5 (41-196)	N.S. ^α
Homocisteína (μmol/L)	9,8 (3,7-19,9)	8,5 (5-18,5)	0,002 ^β
Ácido fólico (μg/L)	8,5 (4,1-17,6)	8,25 (4,3-20)	N.S. ^α
Vitamina B ₁₂ (ng/L)	502 (69-2000)	503 (158-1128)	N.S. ^β
PCR-as (mg/L)	0,31 (0,04-5,24)	0,18 (0,00-3,14)	0,003 ^β
TSH (μU/mL)	2,1 (0,23-20,8)	2,5 (0,43-6,26)	N.S. ^β
Cisteína (μmol/L)	262 (183-421)	242 (156-336)	N.S.
Glucosa (mg/dL)	96 (77-315)	97 (83-156)	N.S. ^β
Urea (mg/dL)	40 (22-62)	38 (21-57)	N.S. ^α
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,4-1,3)	0,8 (0,6-1,4)	N.S. ^β
Ácido úrico (mg/dL)	4,6 (2,4-8,3)	4,2 (2,5-9,4)	N.S. ^α

Abreviaturas: CAM, calcificaciones arteriales mamarias; PCR-as, proteína C reactiva de alta sensibilidad; N:S.,no significativo.

Los datos están publicados como medianas (intervalos).

Nota: después de analizar la distribución de las variables por el test Kolmogorov-Smirnov fueron usadas pruebas paramétricas (test T de Student^α) o no paramétricas (prueba U de Mann Whitney^β).

4.5. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE CAM EN LAS MAMOGRAFÍAS Y LOS NIVELES DE MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SUERO CONSIDERANDO COMO VALORES DE REFERENCIA LOS QUE PREDOMINAN EN LA POBLACIÓN EUROPEA

La **tabla 9** muestra la relación entre la presencia de calcificaciones arteriales mamarias en las mamografías con los niveles en el suero de diferentes marcadores bioquímicos, considerando para ello, los valores de referencia que predominan en la población europea.

Los marcadores bioquímicos y sus valores de referencia considerados fueron los siguientes: triglicéridos >170 mg/dL, colesterol total >220 mg/dL, HDL-C <35 mg/dL, LDL-C >130 mg/dL, índice de riesgo coronario >2, homocisteína <5.2 μ mol/L, homocisteína >14,0 μ mol/L, vitamina B₁₂ <200 ng/L, niveles de PCR-as (PCR-as <1 mg/L, PCR-as 1-3 mg/L, PCR-as >3 mg/L), TSH <0,27 mU/L, TSH >4,2 mU/L, glucosa >120 mg/dl, urea >50 mg/dL y creatinina >1,1 mg/dL.

En este contexto, las mujeres con CAM presentaron un porcentaje significativamente mayor de casos ($p=0,05$) con un colesterol-total elevado (CL-total >220 mg/dL) (55,9%) que las mujeres que no tenían CAM (39,7%).

También las mujeres con CAM mostraron un porcentaje significativamente mayor de casos ($p=0,04$) con un elevación del ratio LDL-CL/ HDL-C (índice de riesgo coronario >2) (55,9%) con respecto a las mujeres sin CAM (38,2%).

Así mismo, encontramos en las pacientes que presentaban CAM en sus mamografías, un porcentaje mayor de mujeres con niveles elevados de triglicéridos y LDL-C en suero, y así como un porcentaje más elevado de mujeres con niveles bajos de HDL-C con respecto a las mujeres sin CAM, pero todo ello sin significación estadística.

Tabla 9. Niveles de referencia de marcadores serológicos y CAM

Niveles de marcadores en el suero	Mujeres con CAM N=68 n (%)	Mujeres sin CAM N=68 n (%)	p**
Triglicéridos>170 mg/dL	8 (11,8)	5 (7,4)	N.S.
Colesterol total>220 mg/dL	38 (55,9)	27 (39,7)	0,05
HDL-CL<35 mg/dL	2 (2,9)	1 (1,5)	N.S.
LDL-CL>130 mg/dL	36(53,7)	32 (47,1)	N.S.
Índice de riesgo coronario*>2	38 (55,9)	26 (38,2)	0,04
Homocisteína <5.2 µmol/L	2 (2,9)	1 (1,5)	N.S.
Homocisteína>14.0 µmol/L	4 (6)	2 (3)	N.S.
Vitamina B ₁₂ <200ng/L	4 (6)	1 (1,5)	N.S.
Niveles de PCR-hs PCR-as<1mg/L PCR-as 1-3 mg/L PCR-as>3 mg/L	62 (91) 4 (6) 2 (3)	66 (97) 1 (1,5) 1 (1,5)	N.S.
TSH<0,27 mU/L TSH>4,2 mU/L	1 (1,5) 12 (17,6)	0 (0) 6 (8,8)	N.S. N.S.
Glucosa>120 mg/dl	8 (11,8)	5 (7,3)	N.S.
Urea>50mg/dL	4 (5,9)	8 (11,8)	N.S.
Creatinina>1,1 mg/dL	1 (1,5)	1 (1,5)	N.S.

Abreviaturas: CAM, calcificaciones arteriales mamarias; PCR-as, proteína C reactiva de alta sensibilidad; N.S.,no significativo.

Los datos están publicados como número de casos (%).

Los valores de los marcadores serológicos fueron dicotomizados de acuerdo a sus intervalos altos o bajos en función de su interés clínico.

*Índice de riesgo coronario: niveles de LDL-CL/HDL-CL. **Test Chi-cuadrado.

Con respecto a la PCR-as, valoramos nuestros resultados de acuerdo a tres categorías de riesgo: riesgo bajo (< 1 mg/L), riesgo moderado (1-3 mg/L), y riesgo alto (> 3 mg/L), basándonos para ello en las guías de la Asociación Americana del Corazón y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (*American Heart Association and the Center of Disease Control and Prevention*). De este modo y como se puede apreciar en la **tabla 9**, encontramos en nuestro estudio un mayor porcentaje de mujeres con niveles en suero de PCR-as considerados de riesgo moderado y alto en el grupo de las mujeres con CAM con respecto a las mujeres sin CAM, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Así mismo el grupo de las mujeres sin CAM presentaba un mayor porcentaje de mujeres con niveles de PCR-as considerados de bajo riesgo con respecto a las mujeres con CAM, pero sin presentar tampoco diferencias estadísticamente significativas.

También encontramos en las pacientes con CAM un mayor porcentaje de mujeres con los niveles de glucosa elevados (glucosa >120 mg/dl), pero tampoco en este caso hayamos una relación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de glucosa y la presencia de CAM.

Debemos reseñar, que en nuestros análisis no se obtuvo una asociación estadísticamente significativa cuando comparamos los diferentes marcadores bioquímicos estudiados con los subgrupos semicuantitativos de las calcificaciones vasculares, tales como bilateralidad, número, e intensidad de las calcificaciones (datos no mostrados).

Por otra parte, usando modelos de regresión logística múltivariante que incluían homocisteína, triglicéridos, PCR-as e índice de riesgo coronario (todos ellos con significación estadística en el análisis univariante) (**tablas 8 y 9**) como covariables, solamente la homocisteína se mostró como factor independiente relacionada con el riesgo de presentar CAM (OR: 1,22, intervalo de confianza: 1,04-1,43; $p=0,01$).

V. DISCUSIÓN

En el presente estudio nos propusimos como objetivo principal comprobar si las calcificaciones arteriales mamarias, que aparecen en las mamografías de “screening” de los programas de detección precoz de cáncer de mama, tenían relación con diversos factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Las calcificaciones arteriales mamarias, que tradicionalmente se vienen considerando hallazgos radiológicos sin interés en las mamografías de “screening” por tratarse de calcificaciones de la media arterial y no de la íntima, podrían tener relación (al igual que éstas últimas) con las diferentes enfermedades cardiovasculares, cuyo origen en la mayor parte de los casos, está en la rotura o erosión de una placa de ateroma. Para ello, tomamos como punto de partida las mamografías que se vienen realizando a todas las mujeres con edades comprendidas entre 45-65 años en el marco del programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama llevado a cabo por el Servicio de Radiodiagnóstico de la Fundación Hospital de Jove de Gijón. Pretendíamos por tanto conocer, si existía alguna relación entre las CAM y diferentes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. También su relación con la alteración de diversos marcadores bioquímicos tradicionalmente asociados con la enfermedad cardiovascular, y con otros marcadores serológicos de riesgo cardiovascular de nueva aparición.

Considerando, que las mujeres se someten a estas mamografías de rutina, el hecho de presentar calcificaciones vasculares podría ser una forma relativamente sencilla de detectar mujeres con riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular con un nulo coste económico.

Otros objetivos que nos planteamos también fueron, determinar la incidencia de las CAM en las mamografías de nuestra población de mujeres, analizar las características morfológicas de las CAM detectadas en esas mamografías, así como determinar si esas CAM se relacionaban con determinadas características clínico-reproductivas de las mujeres que realizaban el “screening” mamográfico.

En nuestro estudio encontramos que el 8,36% de las mujeres de edades comprendidas entre los 45 y los 65 años y sometidas al programa de “screening” poblacional de cáncer de mama, presentaban CAM en sus mamografías. Nuestros estudios confirman los resultados de estudios previamente realizados por otros autores

en los que entre un 8-12% de las mujeres que se someten a programas de “*screening*” de cáncer de mama presentan dichas calcificaciones ^{157, 161, 171}.

Se ha publicado que la incidencia de las CAM varía con la edad, y que existen, además, diferencias substanciales entre las diversas subpoblaciones raciales o étnicas de mujeres en cuanto a la presencia de las mismas ¹⁷². Por esta razón, es importante la realización de estudios que sean capaces de evaluar la utilidad clínica de las CAM presentes en las mamografías como una potencial herramienta de “*screening*” en el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares entre las diferentes poblaciones de mujeres, de ahí el diseño de nuestro estudio en el que intentamos comprobar la relación de las CAM con diferentes marcadores serológicos de riesgo cardiovascular reconocido. Nuestros resultados muestran que las mujeres con CAM presentan niveles séricos más altos de diversos marcadores de riesgo cardiovascular con respecto a las mujeres sin CAM (**tablas 8 y 9**).

Es ampliamente aceptado que la calcificación de la pared arterial representa un cierto grado de daño vascular, relacionado por lo general con la arterioesclerosis, que es a su vez un proceso vascular degenerativo que se inicia en las primeras décadas de la vida ¹⁷³. Actualmente, la mamografía, si se realiza bajo parámetros adecuados de calidad, constituye probablemente la técnica radiográfica más sensible para la detección de calcificaciones de tamaño muy pequeño, tanto de localización ductal como arterial. Las calcificaciones arteriales que aparecen en las mamografías se atribuyen a esclerosis de la túnica media de la pared arterial. Este proceso es comparable a la esclerosis de la media de Mönckeberg, aunque también pueden deberse a depósitos de calcio en la íntima ¹⁷⁴. Las calcificaciones en la túnica media afectan habitualmente sólo a arterias musculares de pequeño y medio calibre, como son las arterias que irrigan a la mama. Es un tipo de esclerosis asociada a la edad, con escasa repercusión clínica, y caracterizada por la pérdida de elasticidad de la túnica media arterial ¹⁶¹. El hallazgo radiológico característico consiste en imágenes lineales paralelas de densidad calcio, que delimitan la pared arterial. También se pueden presentar como calcificaciones en anillo cuando el vaso se visualiza de forma transversal. La calcificación de la íntima afecta con mayor frecuencia a las arterias elásticas, como son la aorta y sus ramas principales, así como a las arterias musculares de gran calibre de las piernas. La calcificación de la íntima implica una fase avanzada de arterioesclerosis. Su manifestación en radiología simple,

tanto en la mama como en otras localizaciones, es indistinguible de la calcificación de la media.

Clásicamente se ha venido considerando que las calcificaciones arteriales que aparecían en las mamografías estaban asociadas con la edad, el embarazo, y la lactancia, pero no con factores de riesgo cardiovascular. Se atribuían estas calcificaciones vasculares mamarias a cambios fisiológicos en el metabolismo del calcio de las gestantes para hacer frente a los altos requerimientos necesarios para el crecimiento fetal y la posterior producción mamaria de leche ¹⁷¹. Sin embargo, en el presente estudio, no se identificaron diferencias en la paridad o en la historia de lactancia materna entre las mujeres con CAM y las mujeres sin CAM.

El mecanismo por el cual la esclerosis de la media se asocia con un aumento de mortalidad cardiovascular no es bien conocido por el momento ¹⁷⁵. Como habíamos comentado con anterioridad, los cambios en la túnica media tienen escasa repercusión clínica, ya que por sí mismos no estrechan la luz, y tienen poco efecto sobre el flujo sanguíneo. Una posible explicación para la asociación entre esclerosis de la media y mortalidad cardiovascular podría ser la afectación simultánea de la íntima, que representa un estado avanzado de arterioesclerosis, que sí limita la circulación sanguínea, y podría ser el evento que realmente produce una alteración en el flujo sanguíneo con la aparición posterior de los síntomas clínicos. Las enfermedades crónicas asociadas con patología vascular, como diabetes, e hipertensión, están asociadas tanto con esclerosis de la media como con afectación de la íntima ¹⁵⁹.

Hay trabajos que demuestran que el hallazgo incidental de calcificaciones arteriales en los estudios radiológicos se asocian con la presencia de diabetes mellitus, que es un marcador de riesgo cardiovascular, especialmente si la calcificación es extensa ¹⁷⁶ y se localiza en arterias renales ¹⁷⁷, uterinas ¹⁷⁸ o interdigitales de las manos y los pies ¹⁷⁶. Everhart et al, también describieron que la presencia de calcificaciones arteriales en los pies de los pacientes diabéticos condicionaba un riesgo de fallecimiento 1,5 veces superior en relación con los pacientes diabéticos sin esas calcificaciones ¹⁷⁵. Otros autores también han descrito la asociación entre calcificaciones detectadas en otros sistemas arteriales como la aorta abdominal ¹⁷⁹ o torácica ¹⁸⁰ y un exceso de mortalidad de origen cardiovascular. Así en los varones de 45 años de edad, la

calcificación de la aorta fue asociada con un exceso 6 veces mayor de mortalidad por enfermedad cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo conocidos; mientras que en mujeres se encontró un exceso de mortalidad de 1,5 veces superior. Estas mismas observaciones podrían aplicarse también a las arterias mamarias, como puede comprobarse en algunos estudios llevados a cabo por otros autores, que al igual que nosotros se han interesado por esta posibilidad.

De este modo, se han publicado dos interesantes estudios con datos obtenidos de un proyecto holandés de “*screening*” mamográfico^{156, 161}. En el primero de ellos, tras 16-19 años de estudio prospectivo, se demostró un incremento de un 40% en la mortalidad cardiovascular de las mujeres que presentaban CAM en sus mamografías con relación a las que no las presentaban, incremento que alcanzaba hasta el 90% si las mujeres eran además diabéticas. El análisis se llevó a cabo en mujeres de 50 a 68 años y los autores concluyeron que la presencia de CAM en estas edades representaba un factor de riesgo cardiovascular independiente, especialmente en mujeres diabéticas. El segundo estudio, realizado en la misma población, demostró una asociación significativa entre la presencia de CAM y algunas alteraciones relacionadas con la arteriosclerosis como son la hipertensión arterial, el ataque isquémico transitorio, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la albuminuria. Los autores concluyeron que las mamografías realizadas en el “*screening*” de cáncer de mama pueden ser útiles para la detección precoz de mujeres con riesgo cardiovascular elevado.

Por otra parte, en un estudio prospectivo de 25 años en el que se incluían 12,761 mujeres con diversidad étnica publicado por Iribarren et al.¹⁸¹, se vio que después de ajustar para múltiples factores de confusión incluidos pero no limitados a la edad, raza, hipertensión arterial, diabetes y utilización de tratamiento hormonal sustitutorio, las CAM estuvieron significativamente asociadas a un incremento en el riesgo de presentar enfermedades cardíacas coronarias, accidente cerebral vascular isquémico e insuficiencia cardíaca.

Más recientemente, en un estudio realizado por Álvarez Tutor et al.¹⁶⁷ en mujeres con 50 años o menos, se vio que la presencia de CAM en estas mujeres se asociaba también a un aumento de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Los autores llegaron a la conclusión, de que la investigación de factores de riesgo

cardiovascular en este grupo de mujeres más jóvenes con CAM no representaría un coste sanitario demasiado elevado, resultando sin embargo más efectiva en términos de prevención de enfermedades cardiovasculares.

Como es bien sabido, el endotelio es la primera línea de defensa contra múltiples estímulos dañinos. Diversas patologías como son entre otras la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, y las enfermedades renales crónicas, producen diversas toxinas metabólicas que van a lesionar la pared arterial produciéndose una respuesta a este daño que es el remodelado. Por consiguiente, se van a desarrollar calcificaciones en la pared arterial que se van a observar en las mamografías. De hecho, hay varias evidencias disponibles que demuestran que las calcificaciones arteriales vasculares no son sólo un proceso final degenerativo y pasivo asociado con el envejecimiento, si no un evento regulado y dinámico que sirve como un marcador de daño endotelial y que ocurre de forma temprana en la historia natural de la arterioesclerosis ¹⁸². En este mismo sentido, se cree que las calcificaciones arteriales no son un proceso terminal, porque se generan incluso al principio en la fase externa de remodelado, siendo predictoras de eventos cardiacos previos al desarrollo de lesiones coronarias estenóticas ¹⁸².

Es importante reseñar que en nuestro estudio las mujeres con CAM presentan más frecuentemente una historia de dislipemia, cuando las comparamos con las mujeres sin CAM, siendo ésto una condición clínica asociada con un alto riesgo cardiovascular. Estas asociaciones coinciden con otros estudios previos realizados en mujeres sometidas a programas de “*screening*” de cáncer de mama, en los cuales se observó que las mujeres con CAM frecuentemente tienen diversas características clínicamente asociadas con riesgo cardiovascular, como son el caso de obesidad, diabetes, hipertensión, dislipemia, u otros eventos cardiovasculares ^{161, 183}.

No obstante, y de forma similar a otros estudios realizados, las mujeres fumadoras tuvieron aparentemente una relación inversa con las CAM ^{157, 171, 181}, algo llamativo por ser de sentido contrario a lo esperado. La razón de una mayor prevalencia de CAM en las mujeres no fumadoras es algo todavía no aclarado. Una posible explicación sería el conocimiento que cada individuo posee de sus antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular. Puesto que el hábito de fumar es

un factor de riesgo controlable por el individuo, se podría suponer que algunas mujeres del grupo CAM evitarían dicho hábito al ser conscientes de sus antecedentes e incluso como parte del tratamiento médico de su dislipemia, o de otros factores de riesgo cardiovascular que presentarían. Este efecto es conocido y ha sido antes encontrado en otros estudios epidemiológicos relacionados con factores de riesgo cardiovascular ¹⁸⁴.

Al igual que en otras publicaciones ¹⁷⁰, no encontramos relación estadísticamente significativa entre las CAM y la presencia de enfermedades cardiovasculares (síndromes coronarios, ACV y enfermedades cardiovasculares). No obstante, en varios estudios sí se relaciona la presencia de CAM con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares como enfermedad coronaria ^{168, 169, 181, 183} y accidente cerebrovascular ^{169, 181}.

En nuestro estudio, cabe destacar la existencia de diferencias significativas en los niveles en suero de diversos marcadores de riesgo cardiovascular entre estos dos grupos de pacientes. Así de este modo, las mujeres con CAM presentaron niveles séricos significativamente más elevados de triglicéridos cuando las comparábamos con las mujeres sin CAM. Los triglicéridos son un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular ¹⁰⁵. La hipertrigliceridemia representa una relevancia aún mayor si las mujeres tienen además diabetes mellitus tipo 2, donde los niveles elevados de triglicéridos aumentan la prevalencia de cardiopatía isquémica de forma mucho más importante que en los varones ¹⁰⁶.

Al igual que en estudios realizados por otros autores ¹⁶⁸, las mujeres con CAM presentaron un porcentaje significativamente más alto de colesterol total elevado (55,9% en las mujeres con CAM frente al 39,7% en las mujeres sin CAM) y consecuentemente un índice de riesgo coronario mayor ($LDL-C/HDL-C > 2$; 55,9%) que las mujeres sin CAM (38,2%). Por tanto, las mujeres con CAM presentaron en su suero incremento de marcadores lipídicos, bien conocidos como factores de riesgo cardiovascular.

Dado que las mujeres con CAM en nuestro estudio presentan un porcentaje significativamente mayor de dislipemia, así como la presencia en suero de unos niveles significativamente más elevados de triglicéridos y colesterol total, y un índice de riesgo

coronario más alto, los resultados de nuestro estudio poblacional nos llevan a considerar que las mujeres con CAM podrían ser candidatas a estrategias preventivas de enfermedades cardiovasculares basadas en modificaciones de sus perfiles lipídicos. En un estudio previo se publicó que no existía relación entre la presencia de CAM de las mujeres, su perfil lipídico, y un mayor riesgo para enfermedad cardiovascular ¹⁸⁵. Sin embargo, la población de mujeres incluida en este estudio de Maas et al. no era comparable a la nuestra, porque ellos incluían mujeres con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio tenía unos criterios de inclusión de edad ≥ 55 años, ≥ 1 año postmenopáusica con enfermedad cardíaca coronaria establecida, siendo la mayoría de las pacientes con CAM mayores de 65 años.

En el presente estudio hemos analizado también otros marcadores séricos de interés y de gran actualidad en la valoración del riesgo cardiovascular. Como la contribución de la inflamación sistémica en la patogénesis y en la rápida evolución de la arterioesclerosis es cada vez más reconocida, algunos marcadores inflamatorios sistémicos han sido asociados al riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos marcadores pueden ser medidos en plasma y aportar así información acerca del proceso inflamatorio a nivel de la pared arterial. Entre ellos, ha sido la PCR el principal marcador validado, en relación a establecer estrategias para la predicción y tratamiento de eventos cardiovasculares debido a su economía y facilidad para medirla con pruebas analíticas comercializadas. La PCR es un reactante de fase aguda. Los valores de PCR que se relacionan con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular son tan sólo un poco superiores a los valores normales. Por ello, y para poder realizar estudios cardiológicos, es necesario la determinación de la PCR de alta sensibilidad (PCR-as) por métodos de laboratorio ultrasensibles. Como ya habíamos comentado previamente, los niveles de PCR-as se incrementan con el consumo de tabaco, la obesidad, los niveles altos de colesterol y la diabetes, todos ellos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos niveles disminuyen cuando el paciente deja de fumar, pierde peso, alcanza niveles normales de colesterol y controla su diabetes. Además la PCR-as como marcador de riesgo cardiovascular ha adquirido una nueva importancia tras la publicación en el 2008 de los resultados del estudio JUPITER ¹³⁰. El estudio JUPITER demostró que la rosuvastatina (un hipolipemiante) reduce el riesgo de IAM y evento cardiovascular agudo en cerca de un 50% en pacientes que tenían PCR-as elevada con niveles de colesterol bajos o normales. Recientemente la Asociación Americana del Corazón y el

Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos sugirieron a los médicos el considerar los niveles de PCR-as como herramienta indicadora de riesgo para pacientes con enfermedad cardiovascular moderada. Por lo que es muy probable que en un futuro no muy lejano se solicite la PCR-as para detectar riesgo coronario en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular declarados, a los cuales si ésta, está elevada se les tratará con estatinas, a pesar de no presentar alteraciones en su perfil lipídico. Es destacable por tanto en nuestro estudio, el hallazgo de niveles significativamente más altos de PCR-as en mujeres con CAM que en mujeres sin CAM. Consideramos que este resultado está en concordancia con los aportados por otros autores que muestran que algunos mediadores de la inflamación, tales como las citoquinas, o la misma PCR, podrían estimular directamente el desarrollo de calcificaciones vasculares ¹⁸⁶. Aunque en el estudio de Maas et al. ¹⁸⁵, la presencia de CAM no estaba asociada con los niveles de PCR-as, el rango de edad de las pacientes incluidas en el estudio era más alto que el nuestro, y los criterios de selección de esas pacientes no fueron tan específicos como en el presente estudio. Por tanto, nuestras investigaciones sugieren que la presencia de CAM en las mamografías podrían ser útiles para identificar mujeres con riesgo de padecer eventos cardiovasculares relacionados con procesos inflamatorios. Además al comprobar que la elevación de los marcadores inflamatorios se asocia con futuros eventos cardiovasculares, ello podría hacernos suponer que muy pronto se desarrollaran terapias antiinflamatorias para prevenir y tratar procesos trombóticos.

Otro marcador de riesgo cardiovascular estudiado fue la homocisteína. La homocisteína es un aminoácido azufrado que se forma como paso intermedio en la conversión de metionina a cisteína. Ejerce su acción produciendo una disfunción a nivel endotelial y favoreciendo la activación plaquetaria y trombótica. Existe una acumulación de estudios epidemiológicos que indican que individuos incluso con niveles moderadamente elevados de homocisteína presentan un incremento del riesgo cardiovascular, ya que se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de enfermedades vasculares oclusivas ^{187,188}. En nuestro estudio, las mujeres con CAM presentan unos niveles significativamente más elevados de homocisteína en plasma que las mujeres sin CAM. Lo que en nuestra opinión aún refuerza más la posibilidad de relación entre las CAM y mujeres que presentan un mayor riesgo cardiovascular.

Un tema de actualidad son los suplementos vitamínicos en la enfermedad cardiovascular. Sabemos que la suplementación vitamínica con ácido fólico o vitamina B₁₂ disminuye los niveles de homocisteína¹⁸⁹. Se ha descrito también un descenso en los niveles de LDL-C durante periodos de dieta rica en ácido fólico así como en periodos de toma de suplementos de ácido fólico¹⁹⁰. Además se han puesto en marcha diversos ensayos clínicos en la población general que en los próximos años aportarán luz acerca del papel del ácido fólico y otras vitaminas como la vitamina-B en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Si estos ensayos son capaces de resolver dicha cuestión, nuestros hallazgos podrían ser de interés clínico, porque las CAM pueden ser entonces un hallazgo útil para identificar mujeres candidatas a realizar estrategias preventivas de enfermedades cardiovasculares basadas en la suplementación vitamínica.

Otro tema de interés es la posible relación entre la aparición de calcificaciones mamarias y la osteoporosis. Tras la menopausia se producen unas variaciones del perfil lipídico, aumentando tanto el colesterol total, como el LDL-C, y los triglicéridos y disminuyendo el HDL-C. Se ha valorado la posibilidad de que la alteración del patrón lipídico influya, no sólo en la progresión de la aterosclerosis, sino también en la aparición de mayor grado de osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas, objetivándose una correlación inversa entre el valor de las LDL y triglicéridos con la densidad mineral de los huesos y fragilidad ósea, siendo una correlación directamente positiva con el valor de las HDL¹¹². Esto podría ser de interés en el diseño de futuros estudios que valoraran la relación entre la aparición de calcificaciones en las arterias mamarias, la arterioesclerosis, y la pérdida de masas ósea en los huesos, ya que por ejemplo en nuestro estudio, las mujeres con CAM presentaban más frecuentemente hipertrigliceridemia y aumento del colesterol total. Por lo que la presencia de CAM no sólo nos permitiría detectar mujeres con alteraciones en el perfil lipídico y riesgo cardiovascular aumentado, sino también mujeres con osteoporosis.

A pesar del relativo pequeño número de mujeres incluidas en el presente estudio, se debe reseñar que nuestros resultados muestran asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de CAM en las mamografías y diversos factores bioquímicos de daño endotelial, como son el colesterol total, el índice de riesgo coronario, la hipertrigliceridemia, la PCR-as, y la homocistinemia. Por otro lado,

nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación a diversos parámetros analizados y relacionados con las peculiaridades de las imágenes arteriales presentes en las mamografías, como son el caso de la bilateralidad, número, e intensidad de las calcificaciones arteriales. Tampoco con factores médico-reproductivos como son la edad, el estado menopáusico, la lactancia materna o la paridad. Por lo tanto, nosotros pensamos que la presencia de CAM en las mamografías realizadas a mujeres en los programas de cribado poblacional de cáncer de mama llevados a cabo en mujeres de entre 45-65 años, podrían ser de ayuda para identificar mujeres que presenten niveles alterados en suero de marcadores de riesgo cardiovascular. El principal objetivo de los programas de detección precoz de cáncer de mama es la reducción de la mortalidad por esta enfermedad. Si tenemos en cuenta los resultados de nuestro estudio, las CAM que aparecen en las mamografías que se realizan periódicamente las mujeres en dichos programas, podrían tener una utilidad adicional, la de identificar mujeres con un riesgo cardiovascular aumentado. Nuestros resultados, que establecen asociaciones estadísticamente significativas entre las CAM y reconocidos marcadores serológicos de riesgo cardiovascular, proporcionan nuevos datos sobre el papel de un hallazgo radiológico hasta ahora ignorado en el manejo de enfermedades cardiovasculares. Por tanto, la identificación de CAM en las mamografías podría ser una herramienta útil de cara al reconocimiento y la realización de estudios preventivos en mujeres con posible riesgo de enfermedad cardiovascular no diagnosticada. En resumen, consideramos que nuestro estudio abre la puerta a nuevas investigaciones relacionadas con las estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares. Si las calcificaciones pueden ser reversibles o no, es algo que todavía no se sabe. Nuevos estudios podrían valorar esta posibilidad en un futuro.

VI. CONCLUSIONES

Como resultado de la presente Tesis Doctoral se extraen las siguientes conclusiones:

1. Encontramos que el 8,36% de las mujeres incluidas en nuestro estudio presentaban CAM en sus mamografías
2. Nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación con diversos parámetros analizados y relacionados con las peculiaridades de las imágenes arteriales presentes en las mamografías, como son el caso de la bilateralidad, número, e intensidad de las calcificaciones arteriales
3. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas con factores médico-reproductivos como son la edad, el estado menopáusico, la lactancia materna o la paridad
4. El tabaquismo estuvo significativamente asociado a la ausencia de CAM en las mamografías. El porcentaje de mujeres fumadoras fue significativamente más elevado entre las mujeres sin CAM con respecto a las mujeres con CAM. La dislipemia sí estuvo significativamente asociada a la presencia de CAM en las mamografías. El porcentaje de mujeres con historia previa de dislipemia fue significativamente más elevado entre aquellas mujeres que presentaban CAM con respecto a las mujeres que no las presentaban.
5. Las mujeres con CAM mostraron niveles séricos significativamente más elevados de triglicéridos, homocisteína y PCR-as, que las mujeres sin CAM. Las mujeres con CAM también presentaron un porcentaje significativamente mayor de casos con un colesterol total elevado, así como un porcentaje significativamente mayor de casos con un LDL-CL/HDL-CL (índice de riesgo coronario>2) elevado.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. **Cardiovascular diseases.** Updated. *Geneva, Ed. World Health Organization, 2013.*
2. **Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Alfaro M.** Indicadores de Salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. *Madrid: Ed. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009.*
3. **Defunciones según la causa de muerte. Año 2012.** *Ed. Instituto Nacional de Estadística; 2014.*
4. **Bertomeu V, Castillo-Castillo J.** Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol. 2008; Vol 8.Núm Supl.E.*
5. **Álvarez E, Génova R, Morant C, Freire JM.** Herramientas para la gestión sanitaria: mortalidad y carga de enfermedad. *Gac Sanit 2004;18 (Supl 3):58.*
6. **Villar Álvarez F, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Rey Calero J.** Mortalidad cardiovascular en España y sus Comunidades Autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc) 1998; 110:321-327.*
7. **Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, García Colmenero C, Rey Calero J.** Lower consumption of wine and fish as a posible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int J Epidemiol 1996; 25:1196-1201.*
8. **Rodríguez Artalejo 1997a. Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Calero J.** Socioeconomic level, sedentary lifestyle and wine consumption as posible explanations for geographical distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Stroke 1997; 28:922-928.*
9. **World Health Organization.** *Ed. WHO Statistical Information System (WHOSIS).2006.*

10. **Keys A.** Seven Countries. A multivariate study of death and coronary heart disease. *Ed. Cambridge: Harvard University Press; 1980.*
11. **Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al.** High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with a low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health 1998; 52:707-715.*
12. **Villar Álvarez F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Banegas JR, Lorenzo A, et al.** Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria 2005; 36:11-26.*
13. **Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al.** Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol. 2011; 64:988-96.*
14. **Gil M, Marrugat J, Sala J, Masiá R, Elosua R, Albert X, et al.** Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain. *Circulation 1999; 99:1767-1773.*
15. **Casado Marín D.** Los efectos del envejecimiento demográfico sobre el gasto sanitario: mitos y realidades. *Gac Sanit 2001; 15:154-163.*
16. **Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 2011.** *Ed. Instituto Nacional de Estadística; 2012.*
17. **Marmot M, Eliot P (ed).** Coronary heart disease epidemiology. For aetiology to public health. 2 ed. *Ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.*
18. **Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Álvarez F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, Moreno Carriles RM, Maiques A, Lizcano A, Lizarbe V, Gil Núñez A, Fornés Úbeda F, Elosua R, de Santiago Nocito A, de Pablo**

- Zarzosa C, de Álvaro Moreno F, Cortés O, Cordero A, Camafort Babkowski M, Brotons Cuixart C y Armario P.** Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012. *Clin Invest Arterioscl. Marzo 2013.*
19. **Labarthe DR.** Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global challenge. *Gaithersburg, Md: Aspen publishers. 1998.*
 20. **Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castrillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, Otero-Rodríguez A, Regidor E, Taboada JM, Aguilera MT, Villar F, Zuluaga MC, Rodríguez-Artalejo F.** Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). *Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid, 2011.*
 21. **Maiques A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno-Manzanaro P, García JM.** Cálculo del riesgo coronario en los pacientes incluidos en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. *Aten Primaria 1995; 20:86-94.*
 22. **Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T.** Prevalencia de la dislipemia en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio Hispalipid. *Med Clin (Barc) 2006;127:331-334.*
 23. **Banegas JR, Serrano P, Luengo E, Vegazo O, Mantilla T, Civeira F.** Dyslipidemia in outpatients clinics: the gap between control perceived by physicians and objective control patterns. *Atherosclerosis 2006; 188:420-424.*
 24. **Rodríguez-Roca G, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S, et al.** Grado de control de las dislipemia en los pacientes españoles asistidos en atención primaria. Estudio LIPICAP. *Clin Invest Arterioscl 2006; 18:226-238.*

25. **Gómez J, Martínez J, Babín F, Montoya T, Espejo J.** A working-day evaluation of dyslipidemia in a Spanish population. *Clin Drug Invest* 2000; 19:131-142.
26. **Banegas JR, Rodríguez Artalejo F.** El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp* 2002; 202:12-15.
27. **Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al.** Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43:10-17.
28. **Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, Guallar P, Rey J.** Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32:998-1002.
29. **Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, Cruz JJ, et al.** Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*.2002; 20:2157-2164.
30. **Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, Rodríguez Artalejo F, Tamargo J.** Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43:1338-1344.
31. **Martín S, López García-Aranda V, Almendro M.** Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia: estudio Carmona. *Clin Invest Arterioscl* 2005; 17:112-121.
32. **Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, Sierra A, Cruz JJ, Gorostidi M, Sarría A, Ruilope RM.** Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007; 49:62-68.
33. **U.S. Department of Health and Human Services.** The Health Consequences of Smoking: A Report of Surgeon General. Atlanta,GA: *Ed.U.S. Department of*

Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.

34. **Encuesta Nacional de Salud 2011-2012.** Ed. Instituto Nacional de Estadística; 2013.
35. **Centro de Investigaciones Sociológicas.** Tabaquismo y nueva normativa anti-tabaco, 2006. *Estudio 2665. Madrid: CIS; 2006.*
36. **Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL.** La salud de la población española en el contexto europeo y del Sistema Nacional de Salud. *Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.*
37. **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Encuesta Nacional de Salud de España 2003. *Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.*
38. **Centro de Investigaciones Sociológicas.** Tabaquismo y nueva normativa anti-tabaco, 2005. *Estudio 2627. Madrid: CIS; 2005.*
39. **Boletín Oficial del Estado.** Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. *BOE núm.309, 27/12/2005.*
40. **Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.** Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe 2004 del Observatorio Español sobre Drogas. Situación y tendencia de los problemas de drogas en España. *Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.*
41. **Sánchez L, Calatrava JM, Escudero C, García A, Marco V, Esteras A.** Prevalencia del tabaquismo en la profesión médica. *Med Clin (Barc) 1988; 90: 404-407.*

42. **Gil López E, Robledo de Dios T, Rubio Colavida JM, Bris Coello MR, Espiga López I, Sáiz Martínez-Acitores I.** Prevalencia del consumo de tabaco en los profesionales sanitarios del Insalud 1998, España. *Prev Tab* 2000; 2:22-31.
43. **Banegas JR, Díez L, González J, Villar F, Rodríguez-Artalejo F.** La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 124; 769-771.
44. **Díez L, Banegas JR.** Epidemiología del tabaquismo. Morbi-mortalidad. En: *Jiménez CA, Fangerström KO, editores. Tratado de tabaquismo, 2 ed. Madrid: Aula Médica; 2007.*
45. **Beckman JA, Creager MA, Libby P.** Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287:2570-2581.
46. **Goday A, Serrano-Ríos M.** Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:306-315.
47. **Goday A.** Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:657-670.
48. **Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujoral A, Mayoral-Sánchez E, Corral- San Laureano F, Fernández-Fernández I.** La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit* 2006; 20(Supl 1):15-24.
49. **Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F.** Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de incremento continuado. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:196-197.
50. **De la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Godoy A.** Evaluación del cumplimiento de los objetivos de control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2. Estudio tranSTAR. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:446-450.

51. **De la Peña Fernández PL, Suárez-Fernández C, Cuende Melero I, Muñoz M, Garré J, Camafort M, et al.** Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:44-49.
52. **Cano JF, Franch J, Mata M y miembros de los grupos Gedaps en España.** Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria. *Educ Diabetológica Prof* 2005; 15:29-33.
53. **Banegas JR, Graciani A, Villar F, Rodríguez-Artalejo F.** Impacto de la diabetes mellitus en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España. *Med Clin (Barc)* 2002 ;3:2-6.
54. **World Health Organization.** Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *Ginebra: WHO Technical Report Series no.894; 2000.*
55. **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.** American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
56. **León Muñoz L, Guallar-Castillón P, López-García E, Banegas JR, Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez Artalejo F.** Relationship of body mass index, waist circumference and weight change with use of health services by older adults. *Obes Res* 2005; 13:1398-1404.
57. **Guallar-Castillón P, Sagardui Villamor J, Banegas JR, Graciani A, Schmid Fornés N, López García E, Rodríguez Artalejo F.** Waist circumference as a predictor of disability among the older adults. *Obes Res* 2007; 15:233-244.
58. **Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F.** The size of obesity differences associated with educational level in Spain, 1987 and 1995/97. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:457-460.

59. **Institute of European Food Studies, Trinity College, Dublin.** A Pan-EU survey on consumer attitudes to physical activity, body weight and health. *Luxemburgo: Office for Official Publications of the European Communities; 1999.*
60. **Lobstein T, Frelut ML.** Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Ev 2003; 4:195-200.*
61. **Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A.** European Cardiovascular Disease Statics, 2005. *Londres: British Heart Foundation; 2005.*
62. **Banegas JR, López García E, Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F.** A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr 2003; 57:201-208.*
63. **Fibrinolytic Therapy Trialist' (FTT) Collaborative Group.** Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet 1994; 343:311-22.*
64. **Serés L, Valle V.** Pronóstico actual de la angina inestable. Consideraciones sobre los resultados de los estudios clínicos. *Rev Esp Cardiol 1999; 52 (Supl 1):61-6.*
65. **Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Barcos D.** Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unestable angina. *Circulation 1997; 95:2053-9.*
66. **Ohman EM, Armstrong PM, Christenson RH.** Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med 1996; 335:1333-41.*

67. **Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D.** White on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-2538.
68. **Arboix A, Díaz J, Pérez-Semperec A, Alvarez Sabind J, por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN.** Guía para la prevención y tratamiento del Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Sociedad Española de Neurología*; 2002.
69. **Naghavi M. On behalf of the Task Force.** From vulnerable plaque to vulnerable patients. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003; 108: 1772-8.
70. **Karel W.** The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. En: Fuster V, Ross A, Topol E, editors. *New York: Lippicott Raven; 1996; p. 1591.*
71. **Dalager-Pederson S, Pederson EM, Ringaard S, et al.** Coronary artery disease; plaque vulnerability, disruption and thrombosis. En: Fuster V, editor. The vulnerable atherosclerotic plaque. *New York: Futura Publishing Inc.; 1999; p. 1-23.*
72. **Falk E, Shah PK, Fuster V.** Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92:657-71.
73. **Esper RJ, Vilariño JO.** La placa aterosclerótica de alto riesgo. *Barcelona: Prous Science; 2002.*
74. **Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J.** Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocystinemia. *Vasc Med*. 2002; 7: 227-39.
75. **Callow AD.** Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vacul Pharmacol*. 2002; 38: 257-8.

76. **Malek AM, Alper SL, Izumo S.** Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999; 282: 2035-42.
77. **Lerman A, Holmes DR Jr, Bell MR, Garrat KN, Nishimura RA, Burnett JC Jr.** Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation.* 1995; 92: 2426-31.
78. **Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhsa T, et al.** Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med.* 2002; 8: 403-9.
79. **Tomasian D, Keaney JF, Vita JA.** Antioxidants and the bioactivity of endothelium –derived nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 426-35.
80. **Cai H, Harrison DG.** Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000; 87: 840-4.
81. **Ross R.** Atherosclerosis in an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999; 138: S419-20.
82. **Cybulsky MI, Liyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Liyama M, et al.** A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2001; 107: 1255-62.
83. **Herman MP, Shukova GK, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton DB, et al.** Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggest by transcriptional profiling. *Circulation.* 2001; 104: 1899-904.
84. **Libby P, Geng YJ, Aikawa M, Schoenbeck U, Mach F, Clinton SK, et al.** Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol.* 1996; 7: 330-5.

85. **Libby P, Simon DI.** Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation.* 2001; 103: 1718-20.
86. **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.** C-reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J. Med.* 2000; 342; 836-42.
87. **Morrow DA, Rifai N, Antman N, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al.** Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11 A substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 358-62.
88. **Libby P, Xiao-Ming Zhao D.** Allograft arteriosclerosis and immune-driven angiogenesis. *Circulation.* 2003; 107: 1237-9.
89. **Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, et al.** Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 322-7.
90. **Fuster V, Badimon JJ, Badimon L.** Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression. *Circulation.* 1992; 86: IIII-11.
91. **Rauch U, Nemerson Y.** Circulating tissue factor and thrombosis. *Curr Opin Hematol.* 2003; 7: 273-7.
92. **Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, Takeya M, Takayashi K, Saito T.** Tissue factor expression on macrophages in coronary plaques in patients with unstable angina. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 273-7.
93. **Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al.** High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence of intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001; 103: 2705-10.

94. **Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM.** Lessons from sudden coronary dead. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerosis lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1262-75.
95. **Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH.** Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 224-38.
96. **Rauch U, Osende JI, Chesebro JH, Fuster V, Vorchheimer DA, Harris K, et al.** Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy by statins. *Atherosclerosis.* 2000; 153: 181-9.
97. **Narkiewicz K, Van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, et al.** Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation.* 1998; 98: 528-34.
98. **Corti R, Binggeli C, Sudano I, Spieker LE, Wenzel RR, Luscher TF, et al.** The beauty and the beast: aspects of the autonomic nervous system. *News Physiol Sci.* 2000; 15: 125-9.
99. **Osende JI, Badimon JJ, Fuster V, Herson P, Rabito P, Vidhun R, et al.** Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients in associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1307-12.
100. **Rauch U, Crandall J, Osende JI, Fallon JT, Chesebro JH, Fuster V, et al.** Increased thrombus formation relates to ambient blood glucose and leukocyte count in diabetes mellitus type 2. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 246-9
101. **Bueno H, Pérez E.** Cardiopatía isquémica en la mujer. En: *Cardiopatía Isquémica.* 1120-1147.
102. **Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, et al.** Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI Workshop. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 161-176.

103. **Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousian S, Kannel W.** Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. *JAMA* 1986; 256: 2835-38.
104. **Nissen SE, Murat E, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA.** Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
105. **Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL.** Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B-12B.
106. **Goldschmid MG, Barret-Connor D, Edelstein SL, Wingard DL, Cohn BA, et al.** Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation* 1994; 89: 991-7.
107. **Nordestgaard BG, Champan MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF et al.** Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: present status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844-2853.
108. **Mercuro G, Zoncu S, Charchi A, Rosano GM.** Can menopause be considered and independent risk factor for cardiovascular disease? *Ital Heart* 2001, 2(10). 719-27.
109. **Barret-Connor E, Bush TL.** Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-1867.
110. **Davidson MH, Maki KC, Karp SK, Ingram K.** Management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Drugs Aging* 2002; 19 (3): 169-78.
111. **Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, Furberg CD, Ireland CC, Khan SS, Blumenthal R, Barret-Connor E, Hulley S.** Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Inter Med* 2003; 138 (2): 81-89.

112. **Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K.** Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002; 49 (2): 211-7.
113. **Zamora A, Marrugat J.** Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev esp Cardiol* 2002, 55: 751-62.
114. **Pyörälä K.** Ensayos cardiovasculares en la diabetes. Pasado y presente. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1553-60.
115. **Kannel W, McGee D.** Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-6.
116. **Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al.** A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141.
117. **Stoney RM, O'Dea K, Herbert KE, Dragicevic G, Giles GC, Cumpston GN, Best JD.** Insulin resistance as a major determinant of increased coronary heart disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18(6): 476-82.
118. **Kim HS, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM.** Effect of insulin resistance on postprandial elevations of remnant lipoprotein concentrations in postmenopausal women. *Ann J Clin Nutr* 2001; 74(5): 592-5.
119. **Fisman Ez, Tenenbaum A, Pines A. H.** Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (6): 464-70.
120. **Kannel WB, Wilson PWF.** Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995; 155:57-61.

121. **Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Limpapha-yom KK.** Climateric: concept, consequences, and care. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(Suppl 1): S1-S5.
122. **Fusegawa Y, Goto S, Handa S, et al:** Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 93:271-278, 1999.
123. **Virtue S, Vidal-Puig A.** Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome- an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 338-349.
124. **Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Sholomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, et al.** Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: A study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:547-56.
125. **Hu F, Stampfer M, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, et al.** Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000; 343: 530-37.
126. **Rendell M, Hulthén UL, Törnquist C, Groop L, Mattiasson I.** Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 744-49.
127. **Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET.** Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation.* 2002; 105(5): 564-9.
128. **Mc Govern PG, Pankow JS, Sahahar E y col for the Minnesota Herat Survey Investigators.** Recent trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-890.

129. **Van der Wal AC, Becker AE, van der Loss CM, Das PK.** Site of intimal rupture or erosion or thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
130. **Paul M Ridker, Eleanor Danielson, Francisco AH Fonseca, Jacques Genest, Antonio M Gotto Jr, John JP Kastelein, Wolfgang Koenig, Peter Libby, Alberto J Lorenzatti, Jean G MacFayden, Børge G Nordestgaard, James Shepherd, James T Willerson, and Robert J Glynn, for the JUPITER Study Group.** Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
131. **Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE.** Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem.* 1998; 44: 2301-6.
132. **Sniderman A, Couture P, De Graaf J.** Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nature Rev Endocrinol* 2010; 6: 336-346.
133. **Walldius G, Junger I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E.** High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet.* 2001; 358: 2026-33.
134. **Libby P, Ridker PM, Maseri A.** Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Mar 5; 105(9): 1135-43.
135. **Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphee CH.** Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2000 Jun; 150(2): 413-9.
136. **Macphee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, et al.** Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor

- acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J.* 1999 Mar 1; 338 (Pt2): 479-87.
137. **Sudhir K.** Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005 May; 90(5): 3100-5. Epub 2005 Feb 15.
138. **Packard CJ, O'Really DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al.** Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Oct 19; 343(16): 1148-55.
139. **Alexander Thompson, et al.** Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 1536-44.
140. **Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F.** Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:388-95.
141. **Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al.** Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1595-9.
142. **Pischon T, Girmar CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB.** Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004; 291:1730-7.
143. **Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al.** Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J.* 2004; 68:975-81.

144. **Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankley G, Yusuf S.** Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131:363-375.
145. **Seshadri N, Robinson K.** Homocisteína, vitaminas B, y arteriopatía coronaria. *Medical Clinics of North America (ed español)* 2000; 84:219-241.
146. **Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, van Bochkxmeer FM.** Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *MJA* 2004; 181(6):314-318.
147. **Wang L, Fan C, Topf SE.** Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science.* 2003 ;302:1578-81.
148. **Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G.** The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet.*2004; 10:1038-41.
149. **Ozaki K, Inoue K, Sato H, Lida A, Ohnishi Y, Sekine A, et al.** Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin-alpha secretion in vitro. *Nature.*2004; 429:72-5.
150. **Neumann FJ, Katus HA, Hoberg E y col.** Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of an unfavourable clinical outcome in patients with unstable angina. *Br Heart J* 1991; 66: 425-430.
151. **Gotschich EC.** C-reactive protein. A historical overview. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 9-18.
152. **Ridker PM, Rifai N, Rose L, Burning JE, Cook NR.** Comparasion of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002 Nov 14; 347(20): 1557-65.

153. **López María.** Epidemiología del cáncer de mama. *Sociedad Española de Oncología Médica. Marzo 2013.*
154. **Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Baab PJ.** Effects of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-98: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ 2000; 321: 665-9.*
155. **Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH.** Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med 2002; 137: 347-60.*
156. **Kemmeren JM, Beijenrick D, van Noord PAH, Banga JD, Deurenberg JJ, Pameijer FA, et al.** Breast arterial calcifications: association with diabetes mellitus and cardiovascular mortality. Work in progress. *Radiology. 1996; 201:75-8.*
157. **Kemmeren JM, Beijenrick D, van Noord PAH, Banga JD, Fracheboud J, van der Graaf Y.** Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women: the DOM project. *Am J Epidemiol. 1998. 147: 333-41.*
158. **Reedy J, Son H, Smith SJ, Paultre F, Mosca L.** Prevalence of breast arterial calcification in a diverse population of women. *Ann Epidemiol. 2005; 15: 344-50.*
159. **Baum JK, Comstock CH, Joseph L.** Intramammary arterial calcifications associated with diabetes. *Radiology. 1980; 136: 61-2.*
160. **Maas AH, van der Schouw Y, Mali W, van der Graaf Y.** Prevalence and determinants arterial calcium in women at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol. 2004; 94: 655-8.*

161. **Van Noord PA, Beijerick D, Kemmeren JM, van der Graaf Y.** Mammograms may convey more than breast cancer risk: breast arterial calcification and arteriosclerotic related diseases in women in the DOM cohort. *Eur J Cancer Preve.* 1996; 5: 483-7.
162. **Seymour EQ.** Premature vascular calcifications seen on xeromammograms: a sign of diabetes mellitus. *Breast.*1980; 6: 19.
163. **Schmitt EL, Threat B.** Mammographic intra-arterial calcifications. *J Can Assoc Radiol.* 1984; 35: 14-6.
164. **Sickles EA, Galvin HB.** Breast arterial calcification in association with diabetes mellitus: too weak a correlation to have a clinical utility. *Radiology.* 1985; 155: 577-9.
165. **Moshyedi AC, Puthawala AH, Kurland RJ, O'Leary DH.** Breast arterial calcification: association with coronary artery disease. Work in progress. *Radiology.* 1995; 194: 181-3.
166. **De Waard F, Colette HJA, Rombach JJ, Baanders-van Halewijn EA, Honing C.** The DOM project for the early detection of breast cancer, Utrecht, The Netherlands. *J Chron Dis.* 1984; 37: 1-44.
167. **J. Álvarez Tutor, E. Álvarez Tutor, J.L. Clint Lawrence y J. Sauret.** Detección de calcificaciones mamarias arteriales mediante mamografía. ¿Se pueden considerar un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular? *SEMERGEN* 2009; 35(4): 173-8.
168. **Evelling L. C. Oliveira, Ruffo Freitas-Junior, Abraho Afiune-Neto, Eddie F. C. Murta, Júlio E. Ferro, Aline F. B. Melo.** Vascular calcifications seen on mammography: an independent factor indicating coronary artery disease. *CLINICS* 2009; 64(8): 763-7.

169. **Peter F. Schantz, Kimberly A. Marakovits, and David M. O'Sullivan.** The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2011; 117: 233-241.
170. **Rachel A Akinola, Okeoghene A Ogbera, Josephine AA Onakoya, Chris E Enabulele and Idowu O Fadeyibi.** Mammograms and breast arterial calcifications: looking beyond breast cancer: a preliminary report. *BMC Research Notes* 2011; 4: 207.
171. **Maas AH, van der Schouw YT, Beijerinck D, Deuremberg JJ, Mali WP, van der Graaf Y.** Arterial calcification seen on mammograms: cardiovascular risk factors, pregnancy, and lactation. *Radiology* 2006; 240(1):33-8.
172. **Reddy J, Son H, Smith SJ, Paultre F, Mosca L.** Prevalence of breast arterial calcification in an ethnically diverse population of women. *Ann Epidemiol* 2005;15(5):344-50
173. **Sanz GA.** Cardiopatía isquémica. En: *Farreras-Rozman. Medicina interna. Vol 1. Madrid: Mosby; 1995.*
174. **Nielsen BB, Holm NV.** Calcification in breast arteries. The frequency and severity of arterial calcification in female breast tissue without malignant changes. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1985 ;93:13-6.
175. **Everhart JE, Pettit WC, Knowler FAR, Bennett PH.** Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia.* 1998; 31:16-23.
176. **Kellet MA.** The radiologic features of diabetes mellitus. *Radiol Clin North Am.* 1967; 5:229-48.
177. **Mc Dougal BA, Lukert BP.** Resolution of breast pain and calcification after renal transplantation. *Arch Inter Med.* 1977; 137:375-7.

178. **Sesharayana KN, Keats TE.** Intrarenal arterial calcification: roentgen appearance and significance. *Radiology.* 1970 ;95:145-7.
179. **Witteman JC, Kok JF, van Saase JLCM, Valkenburg HA.** Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality. *Lancet.* 1986; 2. 1120-1122.
180. **Witteman JC, Kannel WB, Grobbee DE, Hofman A, D'Agostino RB, Cobb JC.** Aortic calcification plaque and cardiovascular disease (the Framingham Study). *Am J Cardiol.* 1990 ;66:1060-1064.
181. **Iribarren C, Go AS, Tolstykh I, Sidney S, Johnston SC, Spring DB.** Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. *J Womens Health (Larchmt).* 2004; 13(4):381-9."discussion 90-2".
182. **Kondos JT, Hoff JA, Sevrakov A, et al.** Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-months follow-up of 5635 initially asymptomatic low-to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107(20):2571-6.
183. **Rotter MA, Schnatz PF, Currier AA Jr, O'Sullivan DM.** Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. *Menopause* 2008; 15 (2):276-81.
184. **Pardell H, Armario P, Tresserras R, Hernández R.** Tabaco, alcohol y obesidad. En: RodicioJL, Romero JC, Ruilope LM, editores. *Tratado de hipertensión. 2ª ed. Madrid: Fundación para el Estudio de Enfermedades Cardiovasculares; 1993.p.109-50.*
185. **Maas AH, van der Schouw YT, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Mali WP, van der Graaf Y.** Arterial calcium on mammograms is no associated with inflammatory markers for heart disease risk. *Heart.* 2006; 92(4):541-2.

186. **Moe SM, Chen NX.** Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif.* 2005; 23(1):64-71.
187. **Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG.** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995; 274(13):1049-57.
188. **De Groot PG, Willems C, Boers GH, Gonsalves MD, van Aken WG, van Mourik JA.** Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest* 1983; 13(5):405-10.
189. **Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials.** Homocysteine Lowering Trialist' Collaboration. *BMJ* 316:894-898, 1998.
190. **Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH.** Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med.* 2000; 160(4):422-34.