

# Diferencias en variables representativas de enfermedad o repercusión cardiovascular entre sujetos de alto riesgo cardiovascular con y sin antecedentes familiares de eventos cardiovasculares precoces

B. EBRÍ TORNÉ, M. I. EBRÍ VERDE, A. PORTOLES SUSO, F. FUENTES SOLSONA, M. PÉREZ CONESA, J. I. CUENDE MELERO<sup>1</sup> Y GRUPO DE ESTUDIO CIFARC (Grupo de Riesgo Vascular de la SEMI)

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>1</sup>Complejo Hospitalario. Hospital San Telmo. Palencia*

*DIFFERENCES IN VARIABLES REPRESENTATIVE OF CARDIOVASCULAR DISEASE OR REPERCUSSION BETWEEN SUBJECTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK WITH AND WITHOUT ANY FAMILY HISTORY OF EARLY CARDIOVASCULAR EVENTS*

## RESUMEN

**Introducción, fundamentos y objetivos:** Estudiar las posibles asociaciones entre antecedentes familiares precoces (AFP) de enfermedad cardiovascular y variables expresivas de enfermedad, lesión o repercusión cardiovascular en los sujetos de alto riesgo cardiovascular.

**Material y métodos:** Estudio transversal de ámbito nacional con 2.264 pacientes consecutivos de las Consultas Externas de Medicina Interna, mayores de 18 años y con riesgo cardiovascular alto o muy alto, procedentes del Estudio CIFARC del Grupo de Riesgo Vascular de la SEMI. Se estudia la relación entre la presencia o no de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (AFP) y distintas variables de factores de riesgo cardiovascular y lesión de órgano diana. El tratamiento estadístico (Chi cuadrado, ANOVA y regresión lineal de Pearson) se ha realizado mediante el programa STATISTIX.

**Resultados y discusión:** Observamos un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) en el grupo con AFP del porcentaje de las siguientes variables: colesterol total  $> 250$  mg/dl, HDL  $< 40$  mg/dl, LDL  $> 130$  mg/dl, HVI (hipertrofia ventricular izquierda), creatinina 1,2-2 mg/dl, retinopatía I-II, retinopatía grave, tabaquismo, proteinuria  $> 300$  mg/dl, insuficiencia renal y enfermedad vascular periférica. Este incremento significativo de las variables estudiadas se produce en varones de más de 55 años y en mujeres de más de 65 años; no obstante comienza a observarse este aumento del porcentaje de incidencia a partir de los 50 años en varones, con un máximo en ambos sexos tras los setenta. No se observan diferencias significativas respecto a sexo, IMC (índice de masa corporal) ateromatosis, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Existe en general en ambos sexos un adelanto de tres años en el grupo de AFP en acudir a la consulta médica respecto al grupo que no posee AFP.

**Conclusiones:** Los pacientes con AFP presentan mayor incidencia de ciertos factores de riesgo cardiovascular y de lesión de órgano diana.

**PALABRAS CLAVE:** Antecedentes familiares. Riesgo cardiovascular. Estudio transversal.

## ABSTRACT

**Introduction, bases and aims:** Study the possible associations between any family history of early heart disease and variables expressive of heart disease, lesion or repercussion in subjects of high cardiovascular risk.

**Material and methods:** Nationwide cross-sectional study with 2264 consecutive patients in the Outpatient Clinic of Internal Medicine 18 years of age or older and with high or extremely high cardiovascular risk taken from the CIFARC (Integral Control of High Risk Cardiovascular Factors) study run by the SEMI (Spanish Internal Medicine Association) cardiovascular Risk Group. We have studied the relationship between the presence or lack of same in family histories of early heart disease (AFP – Family History of early heart disease, hereinafter FH) and different variables in the factors concerning cardiovascular risk and target organ lesion. The statistical treatment (Chi-2, ANOVA and Pearson's linear regression) was performed using the STATISTIX programme.

**Results and discussion:** We observed a significant increase ( $p < 0,05$ ) in the group with FH with a percentage of the following variables: Total cholesterol  $> 250$  mg/dl, HDL  $< 40$  mg/dl, LDL  $> 130$  mg/dl, LVH (left ventricular hypertrophy), creatinine 1.2-2mg/dl, retinopathy I-II, serious retinopathy, smoking, proteinuria  $> 300$  mg/dl, kidney insufficiency and peripheral vascular disease. This significant increase in the variables under study appeared in males of over 55 years of age and in females of over 65 years of age; nevertheless, this increase in the incidence rate is becoming more common as of age 50 in males, with a maximum in both sexes after the age of 70. No significant differences were noted with regard to sex, BMI (Body Mass Index), atheromatosis, ischemic cardiopathy and cerebrovascular disease. On the whole, subjects of both sexes of the FH group have come to the clinic 3 years earlier than those of the group without FH.

**Conclusions:** Patients with FH show a greater incidence of certain factors concerning heart risk and target organ lesion.

**KEY WORDS:** Family history. Cardiovascular risk. Cross-sectional study.

*Ebrí Torné B, Ebrí Verde MI, Portoles Suso A, Fuentes Solsona F, Pérez Conesa M, Cuende Melero JI. Diferencias en variables representativas de enfermedad o repercusión cardiovascular entre sujetos de alto riesgo cardiovascular con y sin antecedentes familiares de eventos cardiovasculares precoces. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 11-18.*

## INTRODUCCIÓN

Los antecedentes familiares de eventos cardiovasculares precoces (AFP) no se consideran como un factor de riesgo introducido en las ecuaciones de riesgo cardiovascular. Otros factores

Este estudio fue premiado como la mejor comunicación MIR presentada al XXVI Congreso Nacional de la SEMERGEN, Granada 13 al 16 de Octubre de 2004.

*Trabajo aceptado:* 13 de septiembre de 2005

*Correspondencia:* Bernardo Ebrí Torné. C/ Viñedo Viejo, 2, puerta 13, 1º D. 50009 Zaragoza. email: b.ebri@able.es

tampoco son considerados para el cálculo de riesgo cardiovascular, como la obesidad, la hipertrigliciridemia, los niveles de lipoproteína a, el fibrinógeno, la homocisteína, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, factores inflamatorios, psicosociales, el sedentarismo y posiblemente otros (1). Esto no significa que se deban de menospreciar, sino que se deben de considerar dentro del contexto clínico de cada paciente. Hay autores que conceden gran importancia a los AFP de enfermedad cardiovascular, de tal forma que aconsejan a los niños de estas familias que consuman una dieta rica en antioxidantes, a título preventivo (2). En otros estudios, Friedlander y cols. (3) comprueban como los AFP de infarto de miocardio o de parada cardíaca guardan relación con un mayor riesgo de parada cardíaca primaria en descendientes directos. Esta asociación es además independiente de la agregación familiar de otros factores de riesgo habituales. William y cols. (4), en otro estudio, también concluye que la mayoría de los eventos cardiovasculares precoces ocurren en familias con una historia positiva de enfermedad cardiovascular. Señala además que estos antecedentes pueden ser considerados como una herramienta útil y no costosa en el aspecto preventivo. Según Kekalainen y cols. (5), guarda más influencia en relación con la enfermedad coronaria, una historia familiar de morbilidad y mortalidad que una historia familiar de diabetes mellitus no insulino dependiente. Ya en el presente, pero sobre todo en futuro, la predicción genética de la enfermedad coronaria mediante el análisis de determinados genotipos desempeñará un papel importante en la predicción del riesgo coronario o de otras patologías vasculares (6-13). Aun considerando la importancia de los AFP en la enfermedad cardiovascular, objetivo de este estudio, no tenemos que olvidar que hay muchos pacientes que presentan riesgo cardiovascular pero que no tienen AFP. De igual forma hay pacientes con múltiples factores de riesgo que nunca padecieron un acontecimiento cardiovascular; y al contrario otros, sin ningún factor de riesgo de los habitualmente incluidos en las tablas de predicción, que sí presentan enfermedad cardiovascular (14).

El objetivo del estudio es valorar la relación de los antecedentes familiares de eventos cardiovasculares precoces con diversas variables determinantes de factores de riesgo cardiovascular y de lesión de órganos diana.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos proceden de un estudio transversal de ámbito nacional realizado en 2.264 pacientes consecutivos de consultas externas de Medicina interna y que pertenecen al estudio CIFARC del Grupo de Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna, publicado anteriormente (15). Los pacientes son sujetos de alto riesgo cardiovascular mayores de 18 años, de ambos sexos, que acuden a consultas externas y a los que se les realiza anamnesis, exploración física y exploración analítica. En este estudio se utilizan los datos correspondientes a 1.483 pacientes, en los cuales se registraron la presencia o no de antecedentes familiares precoces. 175 sujetos presentan antecedentes familiares positivos (96 varones y 79 mujeres) y el resto negativos. Se define como antecedente familiar positivo cuando un familiar de primer grado ha sufrido un evento cardiovascular antes de los 55 años si es varón o de los 65 años si es mujer.

Las variables categóricas estudiadas, con los niveles sí o no, son las siguientes: colesterol total > 250 mg/dl, colesterol HDL < 40 mg/dl, colesterol LDL > 130 mg/dl, HVI (hipertrofia ven-

tricular izquierda), creatinina 1,2-2 mg/dl, retinopatía I-II, retinopatía grave, tabaquismo, proteinuria > 300 mg/dl, nefropatía diabética o insuficiencia renal, ateromatosis, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Las variables cuantitativas incluidas en el estudio son: IMC (índice de masa corporal), edad (años), peso (kg) y talla (cm), en el momento que el paciente acude a la consulta médica.

Se ha analizado la relación entre la presencia o no de antecedentes y las diversas variables estudiadas mediante pruebas Chi cuadrado, análisis de varianza (ANOVA) y regresión lineal de Pearson. Se ha utilizado el programa estadístico: STATISTIX.

#### RESULTADOS

En la Tabla I, podemos observar las variables analizadas en cuanto a su significación estadística con relación a la presencia de AFP, tanto en varones y mujeres analizados de forma global, como por separado en ambos sexos. En los varones hemos observado diferencias estadísticamente significativas respecto al colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, tabaquismo, HVI, niveles de creatinina, retinopatía I-II, retinopatía grave, proteinuria, talla y edad. En las mujeres han resultado significativas la edad y la enfermedad vascular periférica. Analizada la casuística de forma global las variables significativas halladas han sido, colesterol total, HDL, LDL, tabaquismo, HVI, niveles de creatinina,, retinopatía I-II, enfermedad vascular periférica, talla y edad.

En la Tabla II se observan las asociaciones significativas entre AFP y las distintas variables estudiadas según sexo y total. En cada parámetro detallamos el incremento en % de

TABLA I

SIGNIFICACIÓN DE LAS ASOCIACIONES EXISTENTES ENTRE ANTECEDENTES FAMILIARES PRECOSES (AFP) Y LAS DISTINTAS VARIABLES ESTUDIADAS, SEGÚN SEXO Y TOTAL

AFP	Total	Varones	Mujeres
Sexo	ns		
Colesterol total >20 mg/dl	*	*	ns
LDL > 130 mg/dl	**	*	+
HDL < 40 mg/dl	**	*	+
Tabaquismo	**	***	ns
HVI	**	*	ns
Proteinuria > 300 mg/24 horas	ns	*	ns
Creatinina 1,2-2,0 mg/dl	**	***	ns
Ateromatosis	+	ns	ns
Retinopatía I-II	**	**	ns
Cardiopatía isquémica	ns	ns	+
Enfermedad cerebrovascular	ns	ns	ns
Nefropatía diabética	ns	ns	ns
Enf. vascular periférica	**	+	**
Retinopatía grave	+	**	ns
Peso	ns	ns	ns
Talla	*	**	ns
Edad	**	*	*
IMC	ns	ns	sn

ns: p > 0,100; +: p < 0,100; \*: p < 0,050; \*\*: p < 0,010; \*\*\*: p < 0,001.

frecuencia de lo variable observada respecto a la esperada bajo la hipótesis de independencia en el grupo formado por individuos con AFP positivos y nivel SI de la correspondiente variable. Así se detecta una relación significativa entre AFP y colesterol total en la serie total y en varones. La cuantificación de esta asociación es de 14,02% en la serie total o global, y de 20,9% en varones. Estos son los incrementos (AFP positivos) en el grupo o serie que tiene colesterol total > 250 mg/dl respecto al que tendría si no existiese esa asociación (AFP negativos, o no existentes).

Los restantes porcentajes de las diversas variables que ofrecemos en la tabla pueden analizarse con la misma pauta. Es decir, existen diferencias en los varones con antecedentes familiares precoces en las distintas variables analizadas, diferencias que expresamos en porcentajes en la tabla.

TABLA II

ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS (P < 0,05) ENTRE ANTECEDENTES FAMILIARES PRECOCES (AFP) Y LAS DISTINTAS VARIABLES ESTUDIADAS, SEGÚN SEXO Y TOTAL

AFP	Total	Varones	Mujeres
Colesterol total > 250 mg/dl (%)	14,02	20,90	
LDL > 130 mg/dl (%)	18,02	19,10	
HDL < 40 mg/dl (%)	42,15	41,45	
Tabaquismo (%)	50,10	58,53	
HVI (%)	24,28	28,49	
Proteinuria > 300 mg/24 horas (%)	47,88		
Creatinina 1,2-2,0 mg/dl (%)	40,61	50,39	
Retinopatía I-II (%)	51,81	68,18	
Enf. vascular periférica (%)	66,22	124,70	
Retinopatía grave (%)	162,55		
Talla (&)	1,59	2,36	
Edad (&)	-2,87	-2,73	-3,01

§ Incremento (%) en la frecuencia observada, respecto a la esperada bajo la hipótesis de independencia, en el grupo formado por los individuos con AFP positivos y nivel SI de la correspondiente variable. (SI = tener la variable presente; factor de riesgo u órgano diana afecto). (&) Diferencia entre las medias aritméticas de la correspondiente variable de los grupos con AFP y sin AFP.

Analizada de forma global la casuística: hombres y mujeres con y sin AFP, los pacientes que tienen AFP, presentan mayores niveles de colesterol total y colesterol LDL, menor HDL, mayor tabaquismo e HVI, mayores niveles de proteinuria y de creatinina, retinopatía I-II, retinopatía grave, y enfermedad vascular periférica, que los pacientes sin AFP.

Analizados por separado hombres y mujeres, los varones con AFP presentan mayores niveles de colesterol total, colesterol LDL, menor HDL, mayor tabaquismo, HVI, y mayores niveles de creatinina, que los varones sin AFP:

Las mujeres con AFP presentan un incremento significativo de porcentaje (124,7%) sólo en la enfermedad vascular periférica, respecto a las mujeres sin AFP.

Las variables que no han presentado diferencias significativas entre hombres y mujeres con y sin AFP, no hemos expresado los porcentajes.

Si la variable no es categórica sino continua como ocurre con la talla, las diferencias se expresan de forma cuantitativa. Así encontramos en dichas variables diferencias entre las medias aritméticas de los grupos con y sin AFP, de tal forma

que en el grupo con AFP positivo, se observa en los varones un incremento mayor de talla de unos 2,36 cm que en el grupo sin AFP. Respecto a la edad, los grupos con AFP positivo, tardan en los varones y mujeres una media de 2,73 y 3 años respectivamente antes en acudir a la consulta médica, que los grupos sin dichos antecedentes.

Del estudio descriptivo que no ofrecemos por razones de brevedad, señalamos que los hombres con AFP presentan una edad media de 62 años en acudir al médico, mientras que los que no tienen AFP la media es de 65,1 años. Las mujeres con AFP presentan una edad media de consulta de 64, años, mientras que las que no tienen AFP es de 67,5 años.

Comparando entre sí hombres y mujeres, los hombres acuden antes al médico que las mujeres en 2,4 años, aunque no tengan AFP. Los hombres con AFP acuden al profesional unos cinco años antes que las mujeres sin AFP. Sólo los hombres sin AFP acuden 6 meses más tarde de media que las mujeres con AFP.

Analizados ambos sexos de manera global, la edad media de los varones con AFP en acudir al médico es de 64,8 años, y la de las mujeres es de 67,1.

La edad media de consulta de nuestra casuística es de 63,3 años, tanto en hombres como en mujeres que poseen AFP, mientras que es de 66,2 años, en los que no tienen AFP.

En la Tabla III se vuelven a relacionar las variables analizadas respecto a con o sin AFP a efectos de valorar posibles diferencias significativas de los parámetros a  $p < 0,05$  por subgrupos de edad. Se han realizado estos cortes de edad en coherencia con las edades que definen los AFP.

Observamos que es a partir de los 55 años en los varones con AFP positivos, cuando se establecen las diferencias significativas en las distintas variables expresivas de factores de riesgo cardiovascular y de lesión de órganos diana. Sin embargo la edad que expresa el tiempo en que los varones con AFP positivos acuden la consulta médica es significativa ya por debajo de los 56 años. En las mujeres, por encima de los 65 años existen diferencias respecto a la retinopatía I-II, y la propia edad. Ellas tienen más edad que los varones cuando acuden a la consulta médica, aunque respecto a las mujeres sin AFP acuden antes. La enfermedad vascular periférica sí se observa de forma significativa en ellas por debajo de los 66 años.

En el estudio gráfico de distribución de frecuencias por edades según exista o no AFP, representamos solamente las gráficas de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), cardiopatía isquémica (CI) y tabaquismo en honor de la concisión, obviando las de las otras variables ya que su significado está ya básicamente analizado en las tablas que hemos ofrecido. Observamos como en la HVI los pacientes que presentan AFP respecto a los que no, experimentan un aumento de la incidencia de la hipertrofia en todos los intervalos de edad, observable en los dos sexos, y con una máxima incidencia en los hombres a partir de los 60 años, y en las mujeres a partir de los setenta. De igual forma ocurre con la cardiopatía isquémica, con una máxima incidencia en los dos sexos a los 60-70 años.

En el gráfico del tabaquismo podemos observar como los pacientes sin AFP, la incidencia de la adicción va disminuyendo con la edad, con un máximo de frecuencia en la población por debajo de los 50 años; mientras que en los pacientes con AFP no resulta así en los varones donde paradójicamente no sólo disminuye sino que aumenta, mientras que en las mujeres sí sigue observándose una disminución de la incidencia con la edad, aunque tengan AFP positivos.

TABLA III

NIVELES DE SIGNIFICACIÓN ( $P < 0,05$ ) DE LAS ASOCIACIONES EXISTENTES ENTRE ANTECEDENTES FAMILIARES PRECOCES (AFP) Y LAS DISTINTAS VARIABLES ESTUDIADAS, SEGÚN SEXO Y SUBGRUPOS DE EDAD

AFP	Varones		Mujeres	
	< 56 años	> 55 años	< 66 años	> 65 años
Ateromatosis	ns	0,08	ns	ns
Colesterol total > 250 mg/dl	ns	< 0,05	ns	ns
Creatinina 1,2-2,0 mg/dl	ns	< 0,05	ns	ns
HDL < 40 mg/dl	ns	ns	ns	0,09
HVI	ns	< 0,05	ns	0,08
LDL > 130 mg/dl	ns	< 0,05	ns	0,10
Proteinuria > 300 mg/24 horas	ns	< 0,05	ns	ns
Retinopatía I-II	ns	< 0,05	ns	< 0,05
Tabaquismo	ns	< 0,05	ns	ns
Cardiopatía isquémica	ns	ns	ns	0,08
Enfermedad cerebrovascular	ns	ns	ns	ns
Nefropatía diabética	ns	< 0,05	ns	ns
Enfermedad vascular periférica	ns	0,06	< 0,05	0,07
Retinopatía grave	ns	< 0,05	ns	ns
IMC	ns	0,08	ns	ns
Edad	< 0,05	ns	ns	< 0,05
Peso	ns	ns	ns	ns
Talla	0,07	< 0,05	ns	ns

ns:  $p > 0,10$

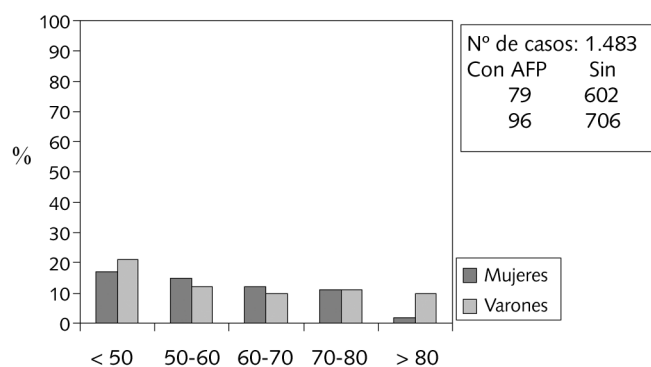


Fig. 1. Porcentaje de casos con antecedentes familiares precoces positivos, en ambos sexos, según intervalos de edad.

En las demás gráficas no adjuntas, se observa de forma general, como la frecuencia de presentación de las distintas variables, va aumentando en todos los intervalos de edad, en los pacientes con AFP. Este aumento se advierte ya desde los 50 años, especialmente en los varones, aunque la máxima incidencia se observa en los dos sexos a partir de los 70 años. Las mujeres además comienzan el aumento de incremento porcentual, en edades posteriores a la de los hombres, con una máxima incidencia de este porcentaje también a una edad más posterior.

De manera particular puntualizamos en este estudio gráfico, que el colesterol total y LDL en los pacientes sin AFP presentan una disminución de su incidencia con la edad, cosa que no ocurre en los pacientes con AFP, sino que por el contrario se produce un incremento como en el resto de las variables.

## DISCUSIÓN

En este estudio hemos valorado la existencia familiar de eventos cardiovasculares precoces (AFP) tomando como referencia la existencia de dichos antecedentes antes de los 55 años en los varones y de los 65 en mujeres. Tal vez por ello hemos encontrado diferencias en las variables analizadas respecto a lo hallado por otros autores.

De todo lo expuesto en resultados deducimos que existe una influencia evidente de los AFP en los pacientes que los poseen, que hacen que se expresen en ellos los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular comentados, así como la repercusión de órganos diana de la hipertensión. Y además que esta afectación sea en edades más precoces y con mas intensidad que en los pacientes que no presentan tales antecedentes familiares. Estos hechos se observan mas marcadamente en los varones que en las mujeres. En los hombres, la expresión de estas variables ocurre sobre todo en edades posteriores a los 55 años, mientras que en las mujeres ocurre en edades de mas de 65 años. De lo expuesto se deduce que los eventos cardiovasculares y lesión de órganos diana se expresan en los descendientes en edades más tardías que en sus familiares.

Además las diferencias significativas de las variables analizadas se expresan en las mujeres en muchas menos variables que lo observado en los varones, ya que aquellas lo hacen únicamente de forma significativa, en la retinopatía I-II y en la enfermedad vascular periférica.

Otros autores (16) también han investigado en pacientes la posible repercusión cardiovascular por tener ascendientes que han padecido eventos cardiovasculares precoces (AFP) En otros trabajos se establece la edad para definir AFP, en ambos sexos por debajo de los 60 años (17).

Otros estudios revisados no hacen referencia a AFP como tal sino que se refieren sin más a un historial familiar positivo de eventos cardiovasculares (18,19). En todos los casos no se



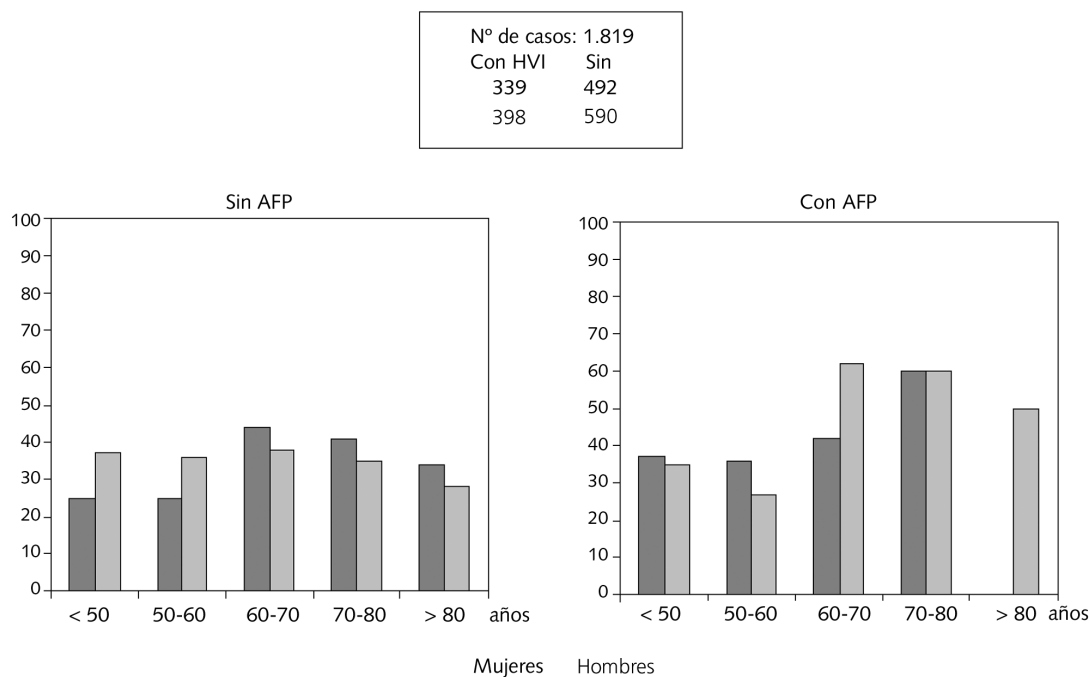


Fig. 2. Porcentaje de casos con Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) según la existencia o no de antecedentes familiares precoces (AFP), sexo e intervalos de edad.

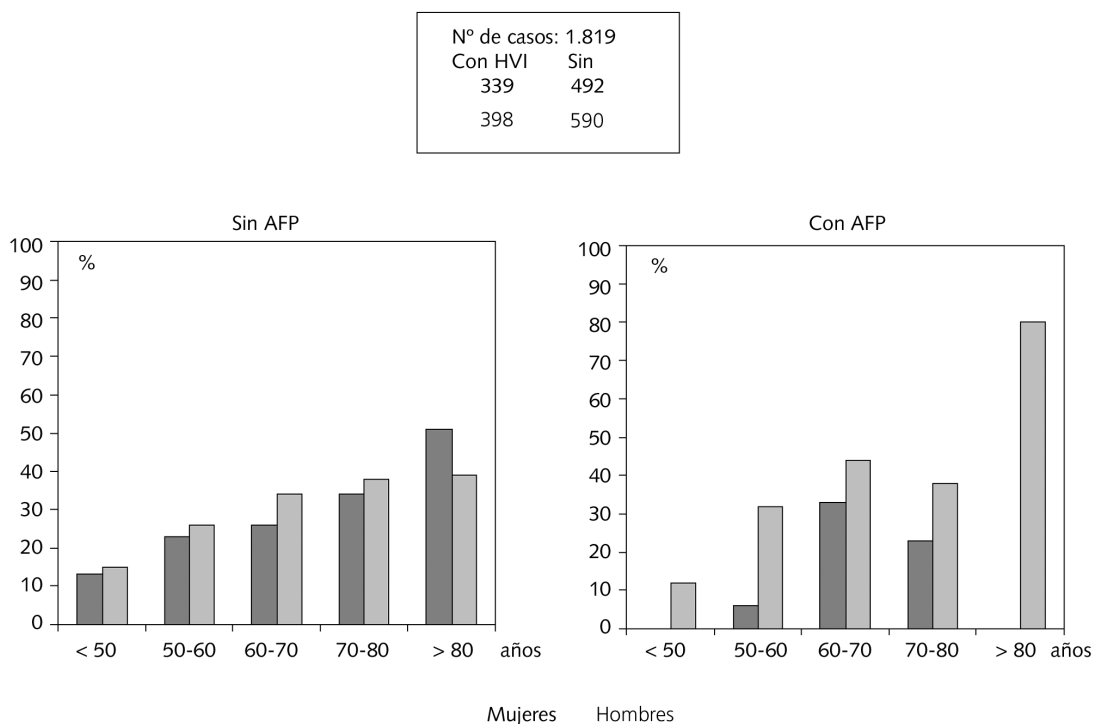


Fig. 3. Porcentaje de casos con Cardiopatía Isquémica (CI) según la existencia o no de antecedentes familiares precoces (AFP), sexo e intervalos de edad.

puede descartar la influencia de factores externos que se adicionen a los genéticos, tanto respecto al tabaquismo como a otros factores de riesgo relacionados.

Un hallazgo interesante del estudio realizado es que las diferencias según la presencia o no de AFP en las prevalencias

de factores de riesgo o de lesión de órgano, especialmente en varones, se encuentran a edad más avanzada. Este hecho podría tener explicación en la diferente mortalidad precoz de los sujetos con AFP respecto a los que no los tienen y, por lo tanto, en el estudio transversal realizado habría un sesgo de

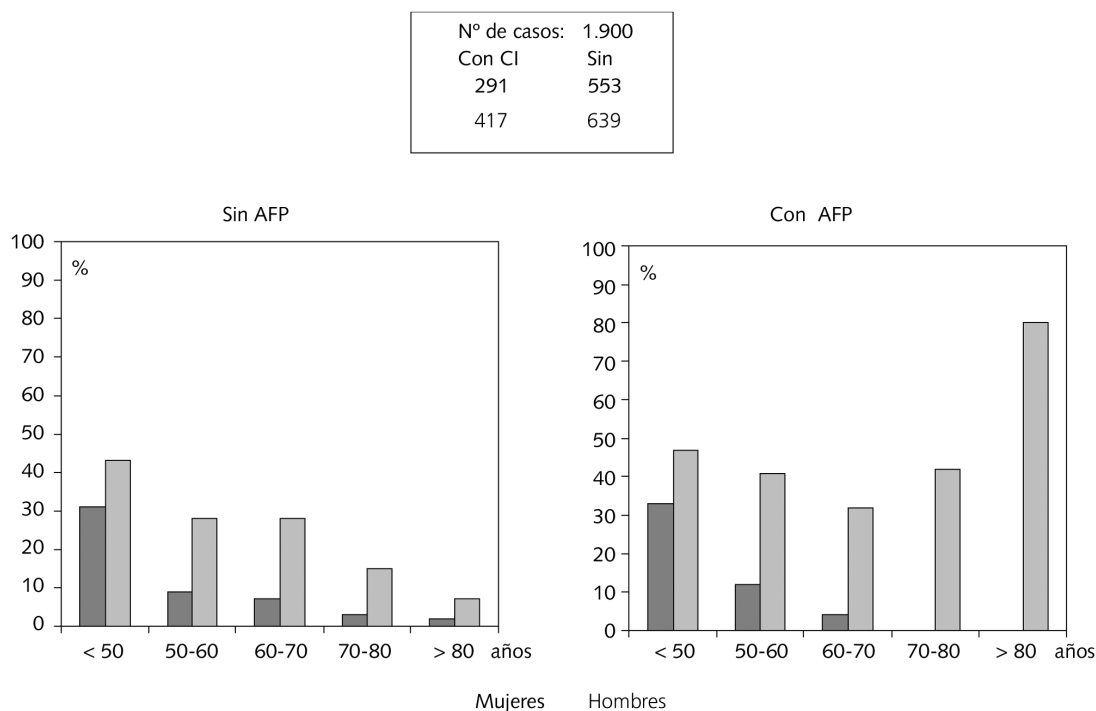


Fig. 4. Porcentaje de casos con Tabaquismo (T) según la existencia o no de antecedentes familiares precoces (AFP), sexo e intervalos de edad.

supervivencia. Pero también podría explicarse por el hecho de que las condiciones higiénico-dietéticas, los tratamientos actuales, etc., han cambiado entre las generaciones, mejorando la calidad de vida actual y retrasando la presentación de eventos vasculares y lesiones de órgano; es decir, la carga genética se expresa modulada por el ambiente del sujeto.

Es coherente la hipótesis de que a los factores genéticos se añadan de una forma aditiva o restrictiva, según el sexo, factores externos ambientales, como es el propio tabaquismo y otros factores, que condicionen un fenotipo diferente en uno y otros caso.

Respecto al tabaquismo resulta curioso reseñar como es más frecuente en los pacientes que tienen AFP, además de no descender su incidencia con la edad como ocurre en los pacientes que no tienen AFP. Este hecho nos hace plantear la hipótesis de si no puede existir una influencia genética que condicione el hábito del tabaquismo, ya de una forma directa o por la expresión de la propia ansiedad (personalidad tipo A) que genere la adicción. Resulta paradójico que los pacientes con AFP de eventos cardiovasculares, conocedores de su carga familiar, sean los que más fuman. No pueden descartarse aun con todo factores de conducta y de educación familiar que condicionen que los hijos imiten a sus padres desde muy jóvenes y puedan explicar este hecho.

En nuestro estudio, variables como la ateromatosis, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica no han resultado significativas con los AFP, tal vez porque se han considerado los AFP en nuestro estudio antes de los 55 años, mientras que en otros trabajos revisados como hemos comentado se consideren los 60 años ya en hombres como en mujeres. Sin embargo, otros factores de riesgo que pueden dar lugar a cardiopatía isquémica o a infarto de miocardio como

un aumento del colesterol total y LDL, descenso del colesterol HDL, tabaquismo, HVI, sí que han resultado significativos en nuestros pacientes con AFP. Por el contrario en el IMC no ha habido diferencias entre los dos grupos: con o sin AFP. El IMC sin embargo, sí está relacionado con el sexo y la edad, independientemente que existan AFP.

Autores como Badmi (20) constatan como en infarto de miocardio en adultos jóvenes, se encuentran presentes en un 98% de los casos algún factor de riesgo familiar, sobre todo diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial y en menor grado la hiperlipemia. En otra revisión sobre infarto de miocardio en pacientes muy jóvenes de 21 a 30 años, Gostman (21) comprueba como en un 50% existía una historia familiar de más de un factor de riesgo, mientras que en el otro 50% no se evidenciaban factores clásicos de riesgo vascular pero sí, trombofilia, vasoespasmo y disfunción endotelial debido a ingestión de alcohol e hiperestimulación por hiperactividad simpática. Además estos pacientes eran muy fumadores. Scheuner (22) por estudios en familiares y modelos animales defiende una base genética para la enfermedad coronaria.

Respecto a la ateromatosis, autores como Wang (17) encuentran con estudio ultrasónico, un engrosamiento al nivel de la íntima-media de carótida interna más prevalente en pacientes con historial familiar precoz, antes de los 60 años, de enfermedad coronaria; hallazgos que sugieren una aterosclerosis subclínica. Estas diferencias respecto a pacientes sin AFP las halla este autor aun después de ajustar la variable con otros factores de riesgo cardiovascular. Este substrato anatómopatológico de ateroma subclínico parece traducir una predisposición familiar para enfermedad cardiovascular. Traduce también unos cambios anatómicos y funcionales vasculares en

familiares con prematura enfermedad cardiovascular, independientemente de la existencia de otros factores de riesgo conocidos, como la oxidación del colesterol LDL y niveles aumentados de lipoproteína (a). Apunta Wang que este engrosamiento de las carótidas puede constituir un fenotipo fácil que exprese una transmisión genética de enfermedad aunque estos genes todavía no hayan sido identificados. Los hallazgos de este sustrato en pacientes con AFP podrían representar un fenotipo más complejo, influenciado por factores genéticos. Puede considerarse según Barker (23) una visión longitudinal a lo largo de la vida de la enfermedad cardiovascular, su sustrato ateromatoso y sus factores de riesgo. Según esta visión la enfermedad cardiovascular se condiciona genéticamente en el momento de la concepción y se expresa por interacciones con los factores del medio ambiente que ya actúan desde en etapas tan tempranas de la vida como la perinatal y la primera infancia. La malnutrición en estos períodos conduce a retrasos en el crecimiento y en la primera infancia y es posible que "programe" alteraciones metabólicas-fisiológicas para aprovechar mejor los nutrientes escasos que aumentan la susceptibilidad a la enfermedad en la edad adulta. Este mantenimiento de las condiciones adversas de vida, también puede acompañarse de la adquisición de hábitos de vida no favorables para la salud en la adolescencia como el tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, dieta inadecuada, sedentarismo, etc, que conduzcan a la enfermedad cardiovascular en la vida adulta (24) y que el grado de desarrollo y extensión de la ateromatosis en la infancia y juventud se asocie a la presencia de factores de riesgo cardiovascular en dichas edades como afirma Berenson (25)

En otros estudios (26) se ha demostrado también una correlación entre una positiva historia familiar de enfermedad vascular y marcadores indirectos de aterosclerosis, tales como un engrosamiento de la íntima-media. Además refieren que una historia familiar prematura de aterosclerosis en cualquier localización es un factor de riesgo para enfermedad vascular periférica. Valentine y cols. (27) llegan a la conclusión que una historia familiar es el mayor determinante de enfermedad subclínica periférica arterial en adultos jóvenes. El tabaco y una historia familiar actúan de forma aditiva para incrementar el riesgo para enfermedad arterial oclusiva precoz (igual o menos de 49 años) Concluyen que la historia familiar es por lo menos tan importante como los factores de riesgo clásicos para aterosclerosis: Hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad, niveles descendidos de colesterol HDL. La enfermedad vascular subclínica era más común y más severa en grandes fumadores con una positiva historia familiar de prematura enfermedad arterial oclusiva que en fumadores que no tenían una historia familiar. Estos hechos refuerzan la hipótesis de que los factores genéticos tienen un independiente efecto y exacerban los efectos del tabaco en el desarrollo de la aterosclerosis en la enfermedad vascular periférica. Según este mismo autor, no es posible determinar si los efectos genéticos observados en este estudio son independientes de otros factores de riesgo como unos niveles aumentados de lipoproteína (a), homocisteinemia, y estados de hipercoagulabilidad. Sin embargo

estudios previos (28) sugieren que estos factores tienen relativamente poca influencia sobre el desarrollo de la enfermedad vascular periférica prematura. El mismo autor encontró en otro estudio que la cardiopatía coronaria era altamente prevalente en padres e hijos de pacientes con enfermedad vascular periférica precoz (antes de los 55 años), o que tenían o habían tenido eventos vasculares o presentaban lesiones de engrosamiento arterial asintomáticos. Existe en consecuencia una fuerte asociación entre el hábito de fumar y un padecimiento precoz de enfermedad vascular periférica. Según este autor el hábito de fumar es el mayor factor de riesgo para aterosclerosis periférica y además en una alta proporción de fumadores, la aterosclerosis se desarrolla en arterias periféricas; incluso en ausencia de otros factores de riesgo, tales como una historia familiar de diabetes, hiperlipemia o de hipertensión. Las lesiones se encontraban virtualmente ausentes en no fumadores que tenían una historia familiar de enfermedad vascular, mientras que el 40% de los grandes fumadores tenían lesiones por lo menos en una arteria aunque no hubiese historia familiar. En el Estudio Yuth, fumar estaba asociado con más extensas estrías grasas, y elevadas lesiones de la aorta abdominal de personas entre 15 y 34 años de edad que murieron por otras causas (29). Se ha relacionado la graduación de las lesiones ateroscleróticas con muchos factores, como niveles elevados de triglicéridos, estrés oxidativo, aumento del fibrinógeno, aumento de lipoproteína (a) e hipertrofia ventricular.

Nuevos factores de riesgo para enfermedad arterial periférica han sido recientemente propuestos, como elevadas concentraciones de homocisteína, infecciones crónicas e infecciones relacionadas con biomarcadores como la proteína C reactiva. Elevadas concentraciones de esta proteína fueron un fuerte predictor de riesgo para enfermedad arterial. Pacientes sometidos a infecciones repetidas crónicas como neumonías, bronquitis crónica, úlcera péptica o periodontitis tenían cuatro veces más posibilidad de poder sufrir una aterosclerosis subclínica en los cinco próximos años (30)

Aunque nosotros no hemos encontrado correlación del IMC con AFP, otros estudios sí que han encontrado relación entre IMC y niveles elevados de lipoproteína (a) con una historia familiar positiva de enfermedad coronaria. Se ha evidenciado que la hipertensión es el más prevalente factor de riesgo familiar para la aterosclerosis. Así los hijos de gente hipertensa con historia de eventos cardiovasculares, tenían cifras de presión arterial más elevadas y de forma persistente, a diferencia de los niños hijos de padres que no tenían historia familiar de eventos cardiovasculares o no eran hipertensos (16).

#### AGRADECIMIENTOS

Al Grupo de Investigadores CIFARC del Grupo de Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna que recogieron los datos estadísticos gracias a lo cual se ha podido elaborar este estudio.

## Bibliografía

1. Brotons C, Cascant P, Ribera A, Moral Ipermanger G. Utilidad de la medición de riesgo cardiovascular a partir de la ecuación del Estudio de Framingham: Estudio de casos controles. *Med Clín (Barc)* 2003; 121: 327-330.
2. Kelishadi R, Nadery GA, Asgary S. Oxidized LDL metabolites with high family risk for premature cardiovascular disease. *Indian J Pediatrics* 2002; 69: 755-9.
3. Friendlander J, Siscovick DS, Weinman S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitree RN, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998; 97: 155-60.
4. William RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Benson JT, Higgins M, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population based preventive medicine and medical research (The Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Cardiovascular Genetic Research Clin, University of Utah School of Medicine. Am J Cardiol* 2001; 87: 129-35.
5. Kekalainen P, Sarlund H, Pyörala K, Laakso M. Familiar history of coronary heart disease is a stronger predictor of coronary heart disease morbidity and mortality than family history of non insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1966; 123: 203-13.
6. Brotons C, Cuixart C. Mejoremos la predicción del riesgo coronario en España. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 225-7.
7. Sentí M, Aubó C, Bosch M, Pasevi M, Pena A, Masiá R, Marrugat J, and the Regicor Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa genetic polymorphism is associated with plasma fibrinogen levels in myocardial infarction patients. *Clin Biochem* 1998; 31: 647-651.
8. Aubó C, Sentí M, Marrugat J, Tomás M, Vila JS, Sala J, Masiá R, for the Regicor Investigators. Risk of myocardial infarction associated with Gin/Arg 192 polymorphism in the human para oxonase gene and diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2000; 21: 33-38.
9. Sentí M, Bosch M, Aubó C, Elosua R, Masiá R, Marrugat J, for the Regicor Investigators. Relationship of abdominal adiposity and dyslipidemic status in women with a common mutation in the lipoprotein lipase gene. *Atherosclerosis* 2000; 150: 135-141.
10. Tomás M, Sentí M, García-Faría F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 21: 2113-2119.
11. Sentí M, Elosua R, Tomás M, Sala J, Masiá R, Ordovás JM, Marrugat J, for the Regicor Investigators. Physical activity modulates the combined effect of a common variant of the lipoprotein lipase gene and smoking on serum triglyceride levels and high-density lipoprotein cholesterol in men. *Human Genet* 2001; 109: 385-392.
12. Sentí M, Tomás M, Marrugat J, Elosua R, for the Regicor Investigators. Para oxonase1-192 polymorphism modulates the nonfatal myocardial infarction risk associated with decreased HDLs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 415-420.
13. Sentí M, Tomás M, Vila JS, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Masiá R. Relationship of age-related myocardial infarction risk and Gin/Arg 192 variants of the human paraoxonase1 gene: the Regicor study. *Atherosclerosis* 2001; 156: 443-449.
14. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo cardiovascular en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-61.
15. Peña Fernández A, de la, Suárez Fernández C, Cuende Melero I, Muñoz Rodríguez M, Garré Cánovas J, Camafort Babkowski M, et al. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clín (Barc)*; en Prensa.
16. Glowinska B, Urban M, Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein (a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 511-8.
17. Wang TJ, Nam BH, D'Agostino RB, Wolf PA, Lloid-Jones DM, Macrae CA, et al. Carotid intima-media thickness is associated with premature coronary heart disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 108: 572-76.
18. Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Family burden of cardiovascular mortality: risk implications for offspring in a national register linkage study based upon the Malmo Preventive Project. *J Intern Med* 2004; 255: 229-35.
19. Vitullo F, Marchioli R, dimascio R, Cavasinni L, Pasquale AD, Tognoni G. Family history and socioeconomic factors as predictors of myocardial infarction, unstable angina and stroke in a Italian population. Proyetto 3<sup>a</sup> Investigators. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 177-85.
20. Badui E, Rangel A, Valdespiro A, Gref A, Plaza A, Chávez E, Ramos M, Lepe L, Cruz H, Enciso R. Infarto agudo de miocardio en adultos jóvenes. Presentación de 142 casos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1993; 63: 529-37.
21. Gostman I, Lotan CH and Mossen M. Clinical manifestations and outcome of acute myocardial infarction in very young patients. *Imaj* 2003; 5: 633-35.
22. Scheuner MT. Genetic predisposition to coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 251-60.
23. Barker OSP. Fetal origins of coronary heart disease. *BJM* 1995; 311: 171-76.
24. Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F, Banegas JR; De Andrés B, Rey-Calero J. Factores ambientales en la vida temprana y nivel socioeconómico en la actualidad: ¿Cuál es mas importante para la mortalidad cardiovascular en España? *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 444-46.
25. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tray RE, Wattigney vascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults-. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-56.
26. Stensland-Bugge E, Bonaa KH, Joakimsen O. Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 437-8.
27. Valentine RJ, Guerra R, Stepan PH, Scoggins E, Patrick G, Clagett M, and Cohen J. Family history is a mayor determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *J Vasc Surg* 2004; 39: 351-6.
28. Valentine RS, Kaplan HS, Green R, Jacobson DN, Myers SI, Clagett GP. Lipoprotein (a), homocysteine, and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis: a perspective controlled analysis. *J Vasc Surg* 1996; 23: 53-63.
29. The Pathological determinants of atherosclerosis in fourth (PDAY). Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. *JAMA* 1990; 264: 3018-24.
30. Daisy GM, Bloemen Kamp MD, Maurice AAJ, Van den Bosch MD, Willen P, Mali MD, et al. Novel risk factors for peripheral arterial disease in young women. *Am J Med* 2002; 113: 462-67.